

Aus der Klinik für Strahlentherapie
(Direktor: Prof. Dr. J. Dunst)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**DAS ANALKARZINOM:
LANGZEITERGEBNISSE DER PERKUTANEN RADIOCHEMOTHERAPIE KOMBINIERT
MIT DER HIGH-DOSE-RATE-BRACHYTHERAPIE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
JONAS SCHUMACHER
aus Dortmund

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Dunst

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Clemens Schafmayer

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 11.11.2016

gez.: Prof. Dr. Kathrin Dellas

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ätiologie und Pathogenese des Analkarzinoms	1
1.2	Anatomie des Analkanals	1
1.3	Tumor-Lokalisation	3
1.4	Histopathologie der Analkarzinome	3
1.5	Lokale Tumorausbreitung und Metastasierung	4
1.6	Diagnosestellung und Staging	4
1.7	Therapie	5
1.7.1	Therapie des Analkanalkarzinoms	5
1.7.2	Therapie des Analrandkarzinoms	6
1.7.3	Prognose.....	6
1.7.4	Nebenwirkungen der Therapie.....	6
1.7.5	Therapie der Analkarzinome am UKSH Kiel	7
1.8	Fragestellung.....	8
2	Material und Methoden	9
2.1	Patientenkollektiv.....	9
2.2	Technik der Brachytherapie am UKSH Kiel.....	9
2.3	Datenerhebung.....	11
2.4	Erhobene Daten	12
2.5	Verwendete Klassifikationen und Definitionen.....	13
2.5.1	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumore im Analkanal....	13
2.5.2	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumore am Analrand	15
2.5.3	Residualtumor-Klassifikation.....	16
2.5.4	Histopathologisches Grading	16
2.6	Statistische Auswertung	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Ergebnisse der deskriptiven Analyse.....	18

3.1.1	Geschlechterverteilung	18
3.1.2	Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	18
3.1.3	Diagnose.....	19
3.1.4	Histopathologisches Ergebnis und G-Grading	19
3.1.5	TNM-Stadien.....	20
3.1.6	Tumorstadienverteilung	21
3.1.7	Primäre Behandlung	22
3.1.8	Radiochemotherapie.....	23
3.1.9	Brachytherapie.....	24
3.1.10	Nachsorge-Zeitraum	25
3.1.11	Nebenwirkungen der Therapie.....	26
3.1.12	Rezidive	27
3.1.13	Verstorbene Patienten	28
3.2	Ergebnisse der inferenzstatistischen Analyse	28
3.2.1	Berechnungen der Gesamtüberlebensraten des Gesamtkollektivs	28
3.2.2	Überlebenszeitanalysen nach Tumorstadien	28
3.2.3	Überlebenszeitanalysen nach Kohorte A und B.....	35
3.2.4	Überlebenszeitanalysen nach Geschlecht	37
3.2.5	Überlebenszeitanalysen nach T-Stadium	37
3.2.6	Überlebenszeitanalysen nach N-Stadium	38
3.2.7	Überlebenszeitanalysen nach primärer Tumorresektion	40
4	Diskussion.....	41
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis	51
7	Abbildungsverzeichnis.....	53
8	Tabellenverzeichnis	54
9	Anhang.....	55
9.1	Fragebogen an den Hausarzt.....	55

10 Danksagungen	56
Akademischer Lebenslauf	57
Veröffentlichungen	58

Abkürzungsverzeichnis:

5-FU	5-Fluorouracil
ACPGBI	The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland
AIN	anale intraepitheliale Neoplasie
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons
CD4	cluster of differentiation 4
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
EUS	endoanale Sonographie
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
ESTRO	European Society of Radiotherapy and Oncology
G	Grading
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papilloma Virus
LDR	Low-Dose-Rate
M	Metastasen
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknoten
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PDR	Pulsed-Dose-Rate
R	Residualtumor
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
T	Tumor
UICC	Union for International Cancer Control
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Ätiologie und Pathogenese des Analkarzinoms

Das Analkarzinom ist ein relativ seltener Tumor: Maximal 5 % der Karzinome im Gastrointestinaltrakt sind Analkarzinome mit steigender Inzidenz. Die geschlechtsspezifische Inzidenz aus dem Jahr 2011 liegt bei etwa 1,8/100.000 Männern und 2,7/100.000 Frauen in Deutschland [1-3]. Während beim Analkanalkarzinom Frauen etwa 1,5- bis 3-fach häufiger als Männer betroffen sind, tritt das Analrandkarzinom häufiger bei Männern als bei Frauen auf [4-6]. War das Analkarzinom früher eher ein Tumor des höheren Alters, wird es jetzt auch regelmäßig bei jüngeren Patienten diagnostiziert. Der Erkrankungsgipfel liegt bei 50-60 Jahren [6]. Eine Infektion mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV), rezeptiver Analverkehr und Immunsuppression spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Analkarzinoms. So ist das HPV bei circa 80 % der Analkarzinome nachweisbar [7-9]. Die Entwicklung des Analkarzinoms verläuft analog dem des Zervixkarzinoms: Aufgrund langjähriger HPV-Infektion kommt es zu Analen Intraepitheliale Neoplasien (AIN). Aus den Präkanzerosen (AIN 2° und 3°) kann sich dann ein invasives Karzinom entwickeln.

Prädisponierende Faktoren für die AIN und das Analkarzinom sind bekannte HPV-bedingte intraepitheliale Neoplasien (AIN, cervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN), usw.), ausgedehnter Befall mit anogenitalen Condylomata acuminata, Immunsuppression, Infektion mit HIV (insbesondere bei unter 200 CD4-Zellen/µl Blut bei Diagnosestellung), entzündliche Vorerkrankungen, Morbus Crohn, Bestrahlung im Analbereich und Rauchen [4, 6, 10].

1.2 Anatomie des Analkanals

Es gibt unterschiedliche Definitionen des Analkanals: die chirurgische, anatomische und histologische Definition. Im klinischen Alltag ist der chirurgische Analkanal gebräuchlich. Deshalb bezieht sich die vorliegende Arbeit ebenfalls darauf und erläutert im Folgenden diese Definition des Analkanals.

Der Analkanal ist der letzte Teil des Dickdarms, proximal beginnend mit dem anorektalen Übergang am Oberrand der Puborektalschlinge bis zur Linea anocutanea als distales Ende des Analkanals und Übergang zum Analrand. Der Analrand schließt sich distal dem Analkanal an und umfasst den Umkreis von etwa 5-6 cm um den Anus herum (Abbildung 1). Ausgekleidet ist der Analkanal proximal von Rektumschleimhaut und geht auf Höhe der Linea dentata durch ein Übergangsepithel, der Transitionalzone, in das Anoderm aus Plattenepithel über. An der Linea anocutanea geht das Anoderm aus nicht verhorntem Plattenepithel ohne Hautanhangsgebilde in die Perianalhaut aus verhorntem Plattenepithel mit Hautanhangsgebilden wie Haaren, Talgdrüsen und Schweißdrüsen über.

Im Gegensatz dazu umfasst der anatomische Analkanal das Segment zwischen Linea dentata und Linea anocutanea und der histologische Analkanal den Teil zwischen Transitionalzone und Linea anocutanea [11].

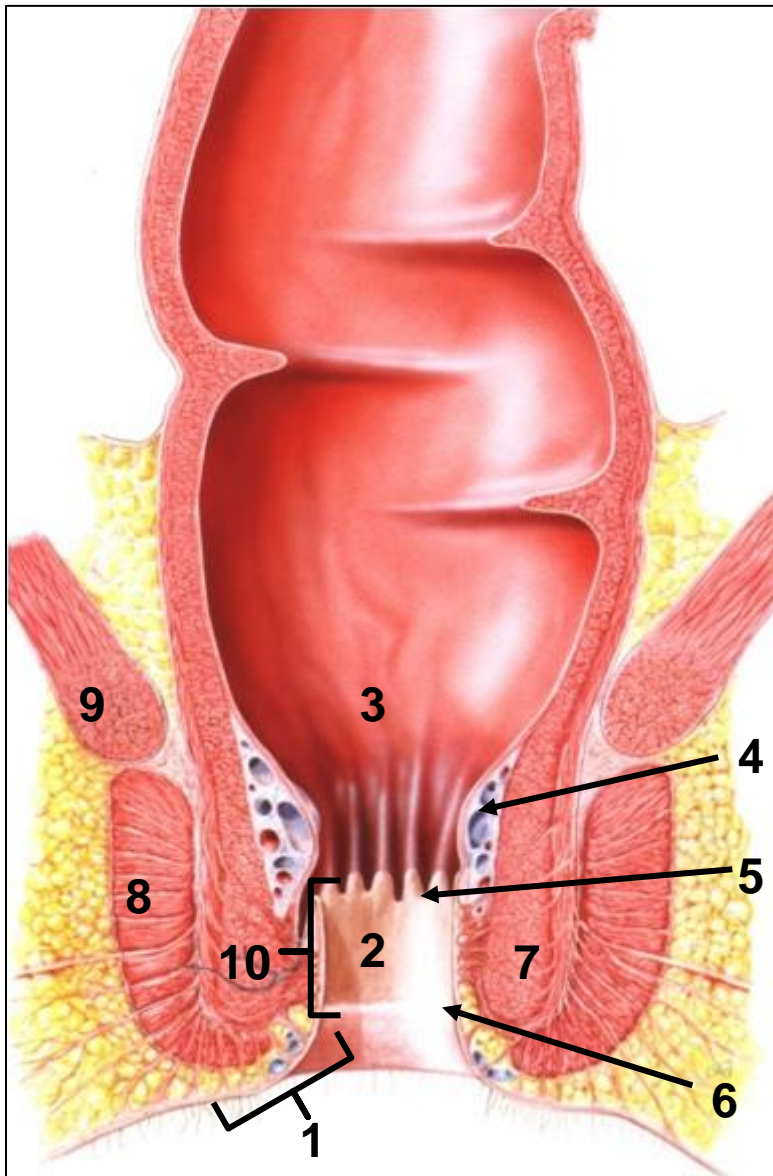


Abbildung 1: Längsschnitt durch Rektum und Analkanal

1 Analrand; 2 Analkanal; 3 Rektum; 4 Hämorrhoidalplexus; 5 Linea dentata; 6 Linea anocutanea; 7 Musculus sphincter ani internus; 8 Musculus sphincter ani externus; 9 Musculus puborectalis; 10 Anoderm (Mit freundlicher Genehmigung der Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH)

1.3 Tumor-Lokalisation

Differenziert wird zwischen Analrand- und Analkanalkarzinomen. Eine Unterscheidung ist wichtig für die Wahl der richtigen Therapie. Die Grenze liegt an der Linea anocutanea. Karzinome, die in der perianalen Haut entstehen, sind Analrandkarzinome und werden auch wie Hautkarzinome klassifiziert. Als Analkanalkarzinome werden Malignome im Analkanal zwischen der Linea anocutanea und 2 cm oberhalb der Linea dentata bezeichnet und mit einer eigenen TNM-Klassifikation beschrieben und eingeteilt. Karzinome im Rektum, die mit ihrem Unterrand mehr als 2 cm oberhalb der Linea dentata liegen, werden als Rektumkarzinome klassifiziert und behandelt.

In den meisten Studien werden bei der Analyse der Daten Analrand- und Analkanalkarzinome zusammengefasst, was mögliche Unterschiede im jeweiligen Behandlungskonzept verschleiert. Die Inzidenz der Analkanalkarzinome ist etwa fünfmal höher als die der Analrandkarzinome [11].

1.4 Histopathologie der Analkarzinome

Man unterscheidet die Tumoren im Analkanal nach der histologischen Klassifikation der World Health Organization (WHO), dargestellt in Tabelle 1.

Tabelle 1: Histologische Klassifikation von Tumoren im Analkanal nach WHO [11]

Epitheliale Tumore
Anale Intraepitheliale Neoplasien (AIN, Dysplasien)
Platten- oder Übergangsepithel
Drüsenepithel
Morbus Paget
Karzinome
Plattenepithelkarzinome
Adenokarzinome
mucinöses Adenokarzinom
kleinzelliges Karzinom
undifferenziertes Karzinom
Karzinoide
Malignes Melanom
Nichtepitheliale Tumore

Mittlerweile obsolet ist die lange vorgenommene Unterscheidung der Plattenepithelkarzinome in verhornende, nicht verhornende, basaloidzellige kloakogene und transitionalzellige kloakogene Karzinome, da man keine signifikanten prognostischen Unterschiede zwischen diesen Subtypen feststellen konnte. Das häufigste Analkarzinom ist das Plattenepithelkarzinom, welches bei bis zu 80-85% der Analkanalkarzinome diagnostiziert wird. Die zweithäufigste Form der Analkarzinome sind mit 5-18% der Fälle Adenokarzinome, welche wie Rektumkarzinome therapiert werden. Die meisten Karzinome des Analrands sind gut differenziert (G1) während die Analkanalkarzinome meist schlecht

differenzierte Karzinome (G3) sind (zur Klassifizierung siehe auch Punkt 2.5.4: histopathologisches Grading) [11].

1.5 Lokale Tumorausbreitung und Metastasierung

Die Metastasierung von Analkarzinomen geschieht hauptsächlich über den lymphatischen Weg. Eine hämatogene Ausbreitung ist äußerst selten und kann sowohl über das Pfortadersystem als auch über die Vena cava inferior entstehen und somit neben Leber auch Lunge und andere Organe des großen Kreislaufs wie beispielsweise Gehirn und Knochen betreffen. Die lymphatische Ausbreitung hängt von der Lokalisation des Karzinoms ab. Analrand- und tiefsitzende Analkanalkarzinome metastasieren meist in die inguinalen Lymphknoten, während sich die anderen Analkanalkarzinome meist in pararektale und parailiakale Lymphknoten ausbreiten [2, 4, 11].

1.6 Diagnosestellung und Staging

Die Symptome des Analkarzinoms sind unspezifisch, so dass wenn überhaupt ein Fremdkörpergefühl, Schmerzen oder perianaler Blutabgang bemerkt wird. Oftmals stellen sich Patienten mit „Hämorrhoiden“ beim Arzt vor, jedoch ist die Diagnose auch nicht selten ein Zufallsbefund im Rahmen der gynäkologischen, urologischen oder koloskopischen Vorsorge. Analrandkarzinome sind meist eine Blickdiagnose während bei Analkanalkarzinomen die digital-rektale Untersuchung sowie die Proktoskopie richtungsweisend sind. Die endgültige Diagnose erfordert eine Biopsie aus dem karzinomverdächtigen Areal mit histopathologischer Begutachtung [11].

Nach der Diagnosesicherung sollte ein Staging erfolgen, welches üblicherweise endoanale Sonographie (EUS), Magnetresonanztomographie- (MRT) oder Computertomographie- (CT) Untersuchung vom Becken, CT-Untersuchung vom Oberbauch und Thorax sowie eine Bestimmung des Tumormarkers SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen) enthält. Zusätzlich sollte eine HPV-Typisierung durchgeführt werden [12].

Die Einteilung der Analkarzinome erfolgt anhand der TNM-Klassifikation nach Vorgaben der UICC (Union for International Cancer Control) in die Stadien 0 bis IV (zur Klassifizierung siehe Kapitel 2.5: Verwendete Klassifikationen und Definitionen) [13, 14].

1.7 Therapie

1.7.1 Therapie des Analkanalkarzinoms

Kleine Analkanalkarzinome des T-Stadiums T1 können unter Sphinktererhalt radikal reseziert werden, während höhere Stadien, $\geq T2$ oder Lymphknoten-positiv, durch die kombinierte Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C (MMC) behandelt werden. Diese Therapie wurde 1974 von Nigro als präoperatives Konzept vorgestellt und gilt seitdem aufgrund der sehr guten Ansprechraten als definitive Standardtherapie, wenn auch mittlerweile verbessert und weiter differenziert. Als Grundlage zur Wahl der richtigen Therapie dient die TNM-Klassifikation [4, 14-16].

Radiochemotherapie

Die perkutane Strahlentherapie erfolgt auf Basis einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung, üblicherweise aus CT-Querschnitten rechnergestützt über Drei-, Vier- oder individuell berechneter Mehrfelder-Box-Technik, mit ultraharten Röntgenstrahlen eines Linearbeschleunigers. Das Zielvolumen umfasst den Primärtumor sowie die beidseitigen iliakalen und präsakralen Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenen ($\geq T2$) oder undifferenzierten (G3/G4) Tumoren werden in der Regel die inguinalen Lymphknoten mit einbegriffen. Primärtumor und zu bestrahlendes Lymphabflussgebiet werden fraktioniert mit 5 mal 1,8 Gy pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 45-50,4 Gy bestrahlt. Die Dosis wird im Bereich des Primärtumors für T1- und T2-Tumore auf 50,4-54 Gy, für T3- und T4-Tumore auf 55,8-59,4 Gy und im Bereich von befallenen Lymphknoten auf 50,4-59,4 Gy durch einen Boost erhöht, um eine lokale Dosisaufsättigung zu erreichen.

Parallel zur Strahlentherapie erfolgen zwei Chemotherapie-Zyklen mit 5-FU und MMC. Hierbei wird am ersten Behandlungstag neben der applizierten Strahlendosis 10 mg/m² Körperoberfläche MMC als Kurzinfusion und an den ersten vier Tagen jeweils 1000 mg/m² Körperoberfläche 5-FU als kontinuierliche Infusion verabreicht. Dieses Schema wird für den zweiten Zyklus in der fünften Woche an den Behandlungstagen 27 bis 30 wiederholt. Zwischen den beiden Zyklen wird eine Therapiepause von maximal zwei Wochen gehalten, um die aufgrund der akuten Toxizität auftretenden schweren Nebenwirkungen zu reduzieren und gleichzeitig ein Ansprechen der Tumoren auf die Therapie zu beurteilen. Versuche, MMC durch Cisplatin zu ersetzen, zeigten schlechtere Ergebnisse bezüglich des kolostomie-freien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit [4, 12, 16].

Brachytherapie

Als eine andere Möglichkeit eine lokale Dosisaufsättigung zu erzielen, kann auch die interstitielle Brachytherapie mittels Afterloadingtechnologie mit Iridium-192 entweder als High-Dose-Rate- (HDR-) oder Pulsed-Dose-Rate- (PDR-) oder Low-Dose-Rate- (LDR-)

Therapie durchgeführt werden. Dabei werden 2 mal 4 Gy als lokaler Dosisboost appliziert parallel zu den 30-55 Gy einer perkutanen Strahlentherapie des Beckens mit begleitender Chemotherapie nach oben genanntem Schema [4, 16].

Chirurgie

Kleine Analkanalkarzinome des T-Stadiums T1 (i.d.R. ≤ 1 cm) können, wenn ein Erhalt der Sphinktermuskulatur versichert werden kann, durch eine radikale lokale R0-Resektion therapiert werden.

Außerdem steht die Chirurgie als Salvage-Therapie bei ausbleibender Remission nach Radiochemotherapie in Form einer abdominoperinealen Resektion zur Verfügung [4, 16].

1.7.2 Therapie des Analrandkarzinoms

Kleine, gut differenzierte (G1-G2) Analrandkarzinome vom T-Stadium T1 und T2 werden analog zu Hauttumoren durch radikale lokale Exzision behandelt, wenn der Tumor nicht die Sphinktermuskulatur infiltriert und eine R0-Resektion unter Sphinktererhalt möglich ist. Bei größeren, in den Analkanal hineinreichenden oder infiltrierenden Karzinomen sowie bei höheren Tumorstadien wird die primäre Radiotherapie oder primäre Radiochemotherapie, gegebenenfalls mit Brachytherapie, empfohlen, analog der Therapie des Analkanalkarzinoms [4, 16].

1.7.3 Prognose

Die Prognose der Analkarzinome hat sich seit der Einführung der kombinierten Radiochemotherapie erheblich gebessert. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten liegen stadienübergreifend in der Literatur bei 80-90 % [17]. Beachtet man die T-Stadien der Tumore ergeben sich für T1-Tumore Fünf-Jahres-Überlebensraten von bis zu 100 %, für T2- und T3-Tumore von 80-90 % und deutlich niedrigere für T4-Tumore [12, 18]. Mit einem Brachytherapie-Boost berichtet Lestrade et al. von Fünf-Jahres-Überlebensraten von 84,9 % für T1- bis T2-Tumore und von 75,9 % für T3- bis T4-Tumore [19].

1.7.4 Nebenwirkungen der Therapie

Während vor der Einführung der kombinierten Radiochemotherapie die Rektumextirpation mit Stomaanlage die übliche Therapie von Analkarzinomen war, hat sich durch diese Veränderung im therapeutischen Vorgehen neben der Prognose auch die Lebensqualität der Patienten erheblich gebessert. Dennoch wird von Lebensqualität-beeinträchtigenden Nebenwirkungen, insbesondere der Stuhlinkontinenz und Stuhldrang, berichtet. Weitere Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Blutungen, Schmerzen, Juckreiz und Brennen [20-23]. Der Brachytherapie-Boost im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie kann durch eine Reduktion der Toxizität auf das tumorumgebende Gewebe die anale Funktion deutlich verbessern [24].

1.7.5 Therapie der Analkarzinome am UKSH Kiel

In der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel wird bei Tumoren mit einer Längsausdehnung von ≤ 5 cm und/oder einem Umfang von weniger als der halben Zirkumferenz und/oder mit einer Tumordicke von ≤ 1 cm eine interstitielle Brachytherapie durchgeführt [25]. Hierbei wird die perkutane Strahlentherapie wie oben beschrieben mit 25 bis 28 Fraktionen von 1,8 Gy über fünf Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy durchgeführt parallel zu einer Chemotherapie mit zwei Zyklen 5-FU und MMC. Drei Wochen nach der perkutanen Therapie erfolgt die Boost Bestrahlung mittels der interstitiellen HDR-Brachytherapie mit zwei Fraktionen von 4 Gy im Abstand von einer Woche.

Für die Brachytherapie werden unter endosonographischer Kontrolle Hohlnadeln in das Tumorbett eingebracht. Hierbei kann die Lage der Hohlnadeln anhand der aktuellen Ultraschall-Bilder korrigiert und optimiert werden. In der Bestrahlungsplanung wird für jede Hohlnadel und das dort befindliche Tumorgebiet wird dann eine individuelle Bestrahlungszeit der Iridium-192-Quelle definiert, um dem Tumor die nötige Bestrahlungsdosis von 2 mal 4 Gy zu applizieren und gleichzeitig gesundes Gewebe zu schonen.

Während in den Jahren 1992 bis 2003 die Bestrahlungsplanung an einem Referenzschicht-Ultraschallbild vorgenommen und das Einbringen der Hohlnadeln in das Tumorgebiet anhand der Vorplanung mit einer Schablone in einem Abstand von ca. 1 cm durchgeführt wurde, wechselte man ab Juni 2003 zu einer Planung an einer dreidimensionalen Rekonstruktion des Bestrahlungsbereichs. Dafür werden endosonographische Querschnittsbilder des Analkanals im Abstand von 0,5 cm angefertigt und so kann die Lage jeder Position der Strahlenquelle innerhalb der aktuell liegenden Applikations-Hohlnadel zum jeweilig umgebenden Tumorgebiet für die genaue Planung berücksichtigt werden und gegebenenfalls ein erneutes Umsetzen der Hohlnadel vorgenommen werden [26].

Durch die seit Juni 2003 durchgeführte „Online“-Planung anhand der liegenden Hohlnadeln erwartet man eine Verbesserung in der lokalen Tumorkontrolle, der Überlebenszeit und der Nebenwirkungen gegenüber der Bestrahlungsplanung am ehemaligen Tumorbett und der mutmaßlichen Platzierung der Hohlnadeln.

1.8 Fragestellung

Hat die neue seit Juni 2003 durchgeführte „Online“-Bestrahlungsplanung für die brachytherapeutische Behandlung des Analkarzinoms am UKSH, Campus Kiel bei Betrachtung eines großen Kollektivs Vorteile gegenüber dem bis dahin angewandten Verfahren bezüglich der langfristigen Überlebenszeit, der lokalen Tumorkontrolle und der Nebenwirkungen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung eines Patientenkollektivs von insgesamt 161 Patienten, basierend auf einer bestehenden Datenbank, welche 50 Patienten enthielt, die im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 1999 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel aufgrund eines Karzinoms des Analkanals oder des Analrands strahlentherapeutisch behandelt wurden. Erweitert wurden diese Daten um 95 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel aufgrund eines Karzinoms des Analkanals oder des Analrands mit einer Brachytherapie Boost behandelt wurden. Weitere 16 Patienten konnten hinzugefügt werden, die in der Proktologischen Praxis Kiel aufgrund eines Karzinoms des Analkanals oder des Analrands behandelt oder zur Nachsorge untersucht wurden. Ausschlusskriterien für die weitere Analyse waren die alleinige perkutane strahlentherapeutische Behandlung ($n = 26$) und der histopathologische Nachweis eines Adenokarzinoms ($n = 2$). Unter Berücksichtigung dieser Ausschlusskriterien bestand das Kollektiv für die deskriptiven und statistischen Analysen aus 133 Patienten.

Unter Berücksichtigung der Fragestellung zum Vergleich der zwei unterschiedlichen Bestrahlungsplanungs-Verfahren ergeben sich zwei zu betrachtende und zu vergleichende Gruppen. Die Patienten des Kollektivs, deren Brachytherapie vor dem 01.06.2003 durchgeführt wurde, werden zusammen als Kohorte A betrachtet. Die übrigen Patienten, deren Brachytherapie im Zeitraum vom 01.06.2003 bis 31.12.2011 stattgefunden hat, werden als Kohorte B zusammengefasst. Kohorte A beinhaltet 65 Patienten, Kohorte B 68 Patienten.

2.2 Technik der Brachytherapie am UKSH Kiel

Die interstitielle Brachytherapie erfolgt in einem Operationssaal in Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie. Der Patient wird in Steinschnittlage gelagert, wobei der Patient auf dem Operationstisch fixiert wird (Abbildung 2). Zuvor hat der Patient ein Klistier erhalten damit die Rektumampulle gereinigt ist. Zu Beginn erfolgt die digital-rektale Untersuchung des Tumorgebietes und die Desinfektion des Operationsgebietes. Danach wird eine transanale Endosonographie mit einer 360°-Bild-gebenden Ultraschallsonde (zuletzt: Ultraschallgerät: ProFocus 2202, B-K Medical Systems, Peabody, USA; Ultraschallsonde: Anorectal Transducer 2052, B-K Medical Systems, Peabody, USA) durchgeführt. Die Sonde kann, nachdem sie rektal eingeführt wurde, auf einem Stativ („Stepper“) fixiert werden und die

Schallquelle in der Sonde vor- und zurückgefahren werden. Damit kann ein dreidimensionales Bild des Analkanals am Computer rekonstruiert werden.

Die Implantation der Hohladeln erfolgt unter sonographischer Kontrolle etwa senkrecht zur Hautoberfläche möglichst parallel zur Ultraschallsonde in das ehemalige Tumorgebiet. Die Nadeln sollten untereinander einen ungefähren Abstand von 1 cm halten. Hierbei werden 200 mm lange Hohladeln mit einem Durchmesser von 1,65 mm der Firma Varian Medical Systems (Palo Alto, USA) verwendet. Wenn alle notwendigen Hohladeln platziert sind, wird eine endosonographische Aufnahme auf den Planungsrechner (zuletzt: Dell Latitude E6530, Dell Inc., Round Rock, USA; Betriebssystem Microsoft Windows 7, Microsoft Corporation, Redmond, USA) übermittelt und die Bestrahlungsplanung kann mithilfe des Planungsprogramms Brachyvision (zuletzt: Vitesse 3.0, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) vorgenommen werden (Abbildung 3). Hierbei wird das Zielvolumen konturiert und die Verweildauer der Strahlenquelle in der jeweiligen Hohladel in Abstimmung dazu bestimmt, um zu einer optimalen Dosisverteilung zu kommen. Durch die Übertragung des Sonographie-Bildes auf den Planungsrechner kann eine Hohladel einem Dosimetrie-Kanal des Afterloadinggerätes, nachdem sie miteinander verbunden wurden, eindeutig zugeordnet werden. Danach erfolgt die Bestrahlung mit einer Iridium-192-Strahlenquelle mit einem Afterloadinggerät (Gamma Med Afterloader, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA).

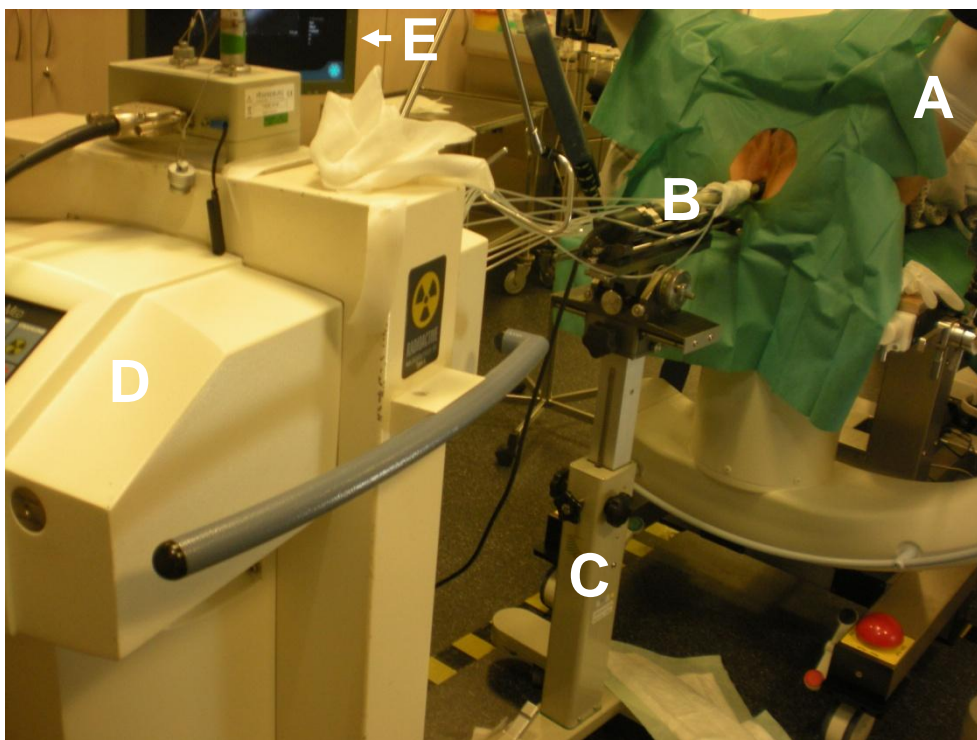


Abbildung 2: Setup einer Brachytherapie bei einem Patienten mit Analkarzinom
A Patient in Steinschnittlage mit steriler Operationsabdeckung; B Ultraschallsonde fixiert auf Stativ mit bereits verbundenen seitlich verlaufenden DosimetrieKanälen; C Stativ der Ultraschallsonde; D Afterloadinggerät; E Bildschirm der Ultraschallsonde

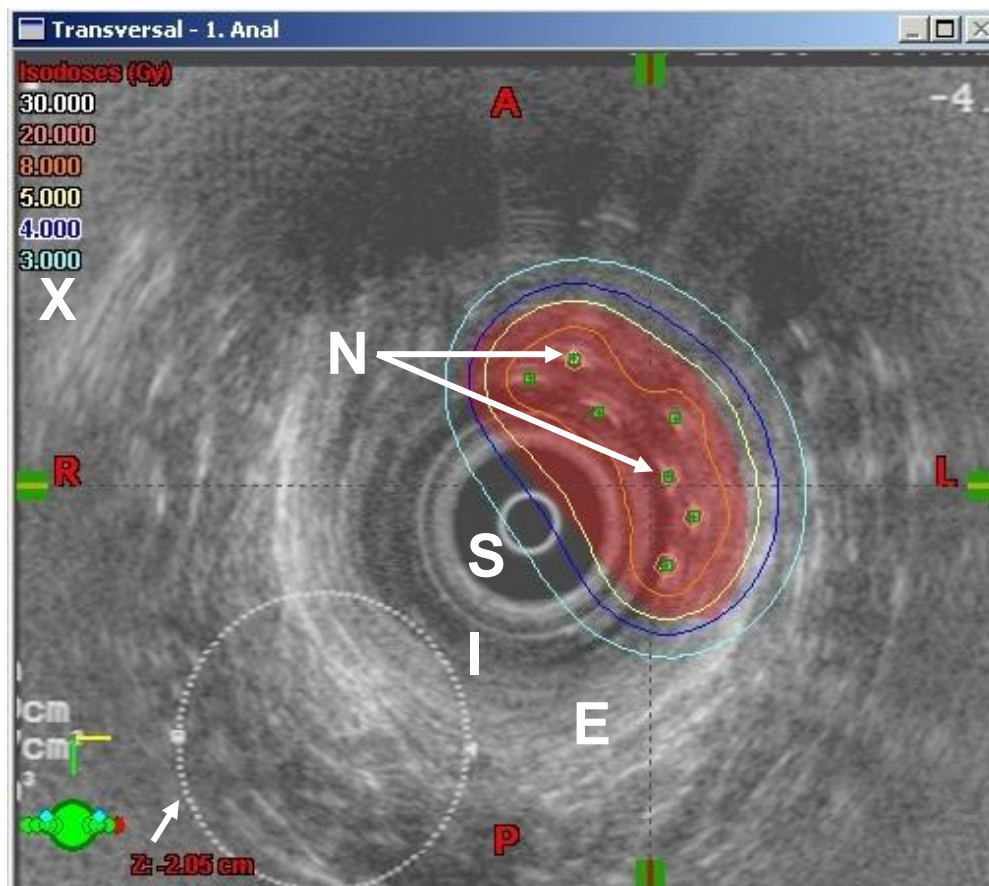


Abbildung 3: Ultraschallbasierte Dosisberechnung als Online-Planung

S Ultraschallsonde; N Hohlnadel; I Musculus sphincter ani internus; E Musculus sphincter ani externus; A anterior/vorne; P posterior/hinten; L links; R rechts; Z Referenzkreis mit Durchmesser 2,05 cm; Gy Gray; Farbige Linien zur Darstellung der geplanten Strahlendosis als Isodosen (Linien gleicher Dosis); X Angabe der jeweiligen Isodosen in Gray in der dazugehörigen Farbe (Türkis 3 Gy; Blau 4 Gy; Gelb 5 Gy; Orange 8 Gy; Rot 20 Gy; Weiß 30 Gy); die rot gefärbte Fläche markiert das makroskopische Tumervolumen (durch bildgebende Verfahren bestimmt); das klinische Zielvolumen bzw. Planungszielvolumen wird hier von der blauen Linie umrandet, da dort 4 Gray appliziert werden sollen (Bild: PD Dr. Frank-André Siebert, Kiel)

2.3 Datenerhebung

Die bereits bestehende Microsoft Excel Datenbank (n=50) der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel wurde anhand der in derselben Klinik geführten Brachytherapie-Dokumentations-Hefte um die Patienten ergänzt (n=95), die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel aufgrund eines Karzinoms des Analkanals oder des Analrands nach Ablauf der perkutanen Radiochemotherapie mit einem Brachytherapie Boost behandelt wurden. Die Daten dieser Patienten wurden anhand der jeweiligen Patientenakten, die während der Behandlung und der Nachsorgeuntersuchung in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel geführt wurden, erhoben und bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen bis November 2012

aktualisiert. Daraufhin erfolgte eine Überführung der Daten aus der Microsoft Excel Datei in eine Microsoft Access Datenbank. Diese Datenbank wurde um 16 weitere Patienten ergänzt, die in der Proktologischen Praxis Kiel aufgrund eines Karzinoms des Analkanals oder des Analrands behandelt oder zur Nachsorge untersucht wurden. Diese Daten wurden den in der Proktologischen Praxis Kiel geführten Akten entnommen. Aus diesen Dokumenten konnten auch die Nachsorgedaten erhoben und aktualisiert werden von den 38 Patienten (28 % der 133 Patienten), die diese in der Proktologischen Praxis Kiel durchführen.

Neben der Akten- und Datenbankeinsicht erfolgte im März 2013 eine Anfrage per Brief an die behandelnden Hausärzte der laut Datenbank mutmaßlich noch lebenden Patienten, deren Nachsorge nicht in der Proktologischen Praxis Kiel stattfindet. Hiermit konnten durch 95 versendete Anfragen die Daten von 59 Patienten (62,1 % der angefragten Patienten) aktualisiert werden. Der Wortlaut des Anschreibens befindet sich im Anhang.

Insgesamt konnten somit die Nachsorgedaten bei 113 der 133 Patienten (85 %) erhoben werden.

2.4 Erhobene Daten

Zu Beginn wurden bei jedem Patienten die üblichen demographischen Daten erhoben mit Angaben zu Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht, sowie Größe und Gewicht bei Therapiebeginn. Zudem wurden Angaben zur gestellten Diagnose (Analkanal- oder Analrandkarzinom) erhoben, der Zeitpunkt sowie das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung mit G-Grading und das Vorhandensein als auch die Art der möglicherweise bereits erfolgten Vorbehandlung des Analkarzinoms. Gesondert dokumentiert wurde die Durchführung einer Exzision des Analkarzinoms als primäre Behandlungsmaßnahme und dessen Resektions-Ergebnis. Daten zur Größe des Primärtumors, zum potentiellen Befall von Lymphknoten mit Tumorzellen und zum Nachweis von Fernmetastasen konnten ebenfalls erhoben werden. Für die übliche Kategorisierung des Analkarzinoms wurden die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung aus den Behandlungsdokumentationen übernommen (siehe Kapitel 2.5: Verwendete Klassifikationen und Definitionen). Bezüglich der erfolgten Radiochemotherapie wurden die Bestrahlungsdosis der perkutanen Bestrahlung in Gray (Gy), die verabreichten Chemotherapeutika mit deren Dosierung und Kursen, und die bei der Brachytherapie angewandten Bestrahlungsdosis in Gy erhoben. Im Rahmen der Radiochemotherapie dokumentierte Angaben zu Nebenwirkungen der Anwendungen wurden ebenfalls erhoben. Das Datum des ersten Brachytherapie-Termins wurde dokumentiert und gilt in den statistischen Berechnungen dieser Arbeit als Zeitpunkt der Therapie.

Für die Beurteilung des Erfolgs der jeweils erfolgten Therapie des Analkarzinoms wurden Angaben über das unmittelbare Ansprechen der Therapie, das Auftreten von Lokalrezidiven

und Fernmetastasen in der Nachsorgezeit mit Datum und insbesondere Angaben zum Überleben und gegebenenfalls Versterben des Patienten mitsamt letztem Nachsorgedatum und der Todesursache und Todesdatum erhoben. Zugehörig wurde bei fehlendem Ansprechen der Therapie und auftretenden Rezidiven und Metastasen die jeweils durchgeführte Folgetherapie dokumentiert. In der Nachsorge dokumentierte Daten zu Beschwerden im ehemaligen Tumorgebiet, insbesondere von perianalen Blutungen, Schmerzen, Juckreiz, Brennen, Stuhldrang, Inkontinenz und Stenosen, wurden außerdem erhoben.

2.5 Verwendete Klassifikationen und Definitionen

2.5.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumore im Analkanal

Die TNM-Klassifikation erlaubt es, den zu beschreibenden Tumor in seiner Ausbreitung übersichtlich in Kurzform darzustellen und ihn in Stadien einzuteilen. Hierbei bezeichnet T (T = tumour (engl.), TX, Tis, T0 bis T4) die Größe des Primärtumors, N (N = node (engl.), NX, N0 bis N3) das Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen und M (M = metastases (engl.) MX, M0, M1) das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen. Die Stadieneinteilung erfolgt auf Grundlage der TNM-Klassifikation nach Vorgaben der UICC in die Stadien 0 bis IV (Tabelle 2) [14]. Das jeweilige Tumorstadium gibt u.a. Hinweise bezüglich der Prognose und den möglichen Therapiestrategien und -optionen.

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (AIN III°)
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm; ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration in benachbarte Organe, z. B. Vagina, Urethra oder Harnblase

Anmerkung: Die direkte Infiltration der Rektumwand, der perianalen Haut oder Subkutis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T4 klassifiziert.

N – regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten
N2	Metastase(n) in Lymphknoten der Arteria iliaca interna einer Seite und /oder in inguinalen Lymphknoten einer Seite
N3	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/oder in Lymphknoten an der Arteria iliaca interna beidseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten

M – Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Tumorstadieneinteilung der Tumoren im Analkanal nach UICC [14]

Stadium	T	N	M
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N1	M0
	jedes T	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

2.5.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumore am Analrand

Die TNM-Klassifikation maligner Tumoren am Analrand soll laut UICC in der 7. Auflage von 2010 entsprechend der Hautkarzinome vorgenommen werden. Diese Klassifizierung erscheint jedoch auf die Analrandkarzinome nicht anwendbar, weshalb in der vorliegenden Arbeit weiterhin die 6. Auflage der TNM-Klassifikation von 2004 gebraucht wird, insbesondere auf Empfehlung der Leitlinie des ACPGBI (The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland) aus Großbritannien und Irland [6, 13, 14, 27].

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm; ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration tiefer extradermaler Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen

N – regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M – Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen

Tumorstadieneinteilung der Analrandkarzinome nach UICC der Analkanalkarzinome

Die Tumorstadieneinteilung der Analrandkarzinome wurde zur Ermöglichung der statistischen Berechnungen anhand der Stadieneinteilung der Analkanalkarzinome nach UICC vorgenommen, wie vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen (Tabelle 3) [6, 13, 14, 27].

Tabelle 3: Tumorstadieneinteilung der Tumoren am Analrand nach UICC wie Analkanalkarzinome [13, 14, 27]

Stadium	T	N	M
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2 T3	N0 N0	M0 M0
Stadium IIIA	T1 T2 T3 T4	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
Stadium IIIB	T4 jedes T jedes T	N1 N2 N3	M0 M0 M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

2.5.3 Residualtumor-Klassifikation

Die R-Klassifikation (Residualtumor-Klassifikation) beschreibt den Restzustand eines Tumors nach einer Operation und wird zur Beurteilung des postoperativen Resektionsergebnisses herangezogen. So kann der aktuelle Status bestimmt und eine Prognoseeinschätzung unterstützt werden [14, 28].

RX	Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor nachweisbar
R1	Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
R2	Residualtumor makroskopisch nachweisbar

2.5.4 Histopathologisches Grading

Durch histopathologische Aufarbeitung können die Tumoren nach Differenzierungsgrad in folgende Kategorien eingeteilt werden [14].

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

2.6 Statistische Auswertung

Die deskriptiven Auswertungen wurden mit Microsoft Office Excel 2007 und Microsoft Office Access 2007 durchgeführt. Die weiteren statistischen Berechnungen erfolgten mit IBM PASW Statistics 18. Die Verteilung und Gruppenunterschiede wurden mit dem Chi²-Test und dem zweiseitigen t-Test überprüft. Es wurden Berechnungen zur Überlebenszeitanalyse in der Methode nach Kaplan und Meier durchgeführt und mit dem Log-Rank Test verglichen.

Als Signifikanzniveau wurde ein α von 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der deskriptiven Analyse

3.1.1 Geschlechterverteilung

Gesamtkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 104 (78,2 %) weiblichen und 29 (21,8 %) männlichen Patienten, das Geschlechterverhältnis beträgt Frauen : Männer = 3,6 : 1.

Kohorte A (1992 – Mai 2003)

Kohorte A besteht aus 53 (81,5 %) weiblichen und 12 (18,5 %) männlichen Patienten, das Geschlechterverhältnis beträgt Frauen : Männer = 4,4 : 1.

Kohorte B (Juni 2003 – 2011)

Kohorte B besteht aus 51 (75 %) weiblichen und 17 (25 %) männlichen Patienten, das Geschlechterverhältnis beträgt Frauen : Männer = 3 : 1.

Somit besteht zwischen den Kohorten A und B kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) bezüglich des Geschlechts (Tabelle 4).

Tabelle 4: Geschlechterverteilung

	Gesamtkollektiv		Kohorte A		Kohorte B	
Geschlecht	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	29	21,8 %	12	18,5 %	17	25,0 %
Weiblich	104	78,2 %	53	81,5 %	51	75,0 %
Gesamt	133		65		68	

3.1.2 Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Gesamtkollektiv

Die Patienten waren im Mittel 60,44 Jahre alt (Standardabweichung $\pm 13,03$). Als Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde das Datum des ersten Termins der Brachytherapie festgelegt. Bei in den Akten nicht vorhandenem Datum der Brachytherapie ($n=1$) wurde bei dem Patienten das Datum der histopathologischen Diagnose genutzt.

Kohorte A

Die Patienten der Kohorte A waren im Mittel 61,82 Jahre alt (Standardabweichung $\pm 13,53$).

Kohorte B

Die Patienten der Kohorte B waren im Mittel 59,13 Jahre alt (Standardabweichung $\pm 12,48$).

Damit besteht zwischen den Kohorten A und B kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters.

3.1.3 Diagnose

Gesamtkollektiv

Von den 133 Patienten wurde bei 20 Patienten (15 %) ein Analrandkarzinom und bei 113 Patienten (85 %) ein Analkanalkarzinom diagnostiziert.

Kohorte A

Kohorte A setzt sich aus 11 Patienten (16,92 %) mit einem Analrandkarzinom und 54 Patienten (83,08 %) mit einem Analkanalkarzinom zusammen.

Kohorte B

In der Kohorte B haben 9 Patienten (13,2 %) ein Analrand- und 59 Patienten (86,8 %) ein Analkanalkarzinom.

Zwischen den Kohorten A und B besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Aufteilung nach gestellter Diagnose.

3.1.4 Histopathologisches Ergebnis und G-Grading

Da für die statistische Berechnung die zwei Patienten mit Adenokarzinom ausgeschlossen wurden, wurde bei allen betrachteten Patienten ein Plattenepithelkarzinom befundet.

Zwischen den Kohorten A und B besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des G-Gradings (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung nach G-Grading

	Gesamtkollektiv		Kohorte A		Kohorte B	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
G1	15	11,3 %	11	16,9 %	4	5,9 %
G2	82	61,7 %	38	58,5 %	44	64,7 %
G3	28	21,1 %	14	21,5 %	14	20,6 %
Gx	8	6,0 %	2	3,1 %	6	8,8 %
Gesamt	133		65		68	

Gx-G3 = G-Grading nach UICC [14]

3.1.5 TNM-Stadien

Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der T-Kategorie zur Größe des Primärtumors bei 31 Patienten ein T1-Stadium diagnostiziert, bei 80 Patienten ein T2-Stadium, bei 14 Patienten ein T3-Stadium und bei 8 Patienten ein T4-Stadium. Bezüglich eines Befalls von Lymphknoten mit Tumorzellen wurde bei 101 Patienten ein N0-Stadium diagnostiziert, bei 28 Patienten ein N1-Stadium und bei 4 Patienten ein N2-Stadium. Zur Beschreibung einer möglichen Fernmetastasierung wurde bei 131 Patienten ein M0-Stadium festgestellt und bei 2 Patienten ein M1-Stadium (Tabelle 6).

Kohorte A

Bei den 65 Patienten der Kohorte A wurde bei 7 Patienten ein T1-Stadium diagnostiziert, bei 46 Patienten ein T2-Stadium, bei 7 Patienten ein T3-Stadium und bei 5 Patienten ein T4-Stadium. In der N-Kategorie wurde bei 45 Patienten ein N0-Stadium festgestellt, bei 17 Patienten ein N1-Stadium und bei 3 Patienten ein N2-Stadium. Bezüglich einer möglichen Fernmetastasierung wurde bei 64 Patienten ein M0-Stadium diagnostiziert und bei einem Patienten ein M1-Stadium.

Kohorte B

Innerhalb der Kohorte B wurde bei 24 Patienten ein T1-Stadium diagnostiziert, bei 34 Patienten ein T2-Stadium, bei 7 Patienten ein T3-Stadium und bei 3 Patienten ein T4-Stadium. Als Lymphknoten-Status wurde bei 56 Patienten ein N0-Stadium diagnostiziert, bei 11 Patienten ein N1-Stadium und bei 1 Patienten ein N2-Stadium. In der M-Kategorie zur Fernmetastasierung wurde bei 67 Patienten ein M0-Stadium festgestellt und bei einem Patienten ein M1-Stadium.

Zwischen den Kohorten A und B zeigen sich im Chi²-Test signifikante Unterschiede in der Verteilung der T-Stadien, so wurde in Kohorte A bei signifikant mehr Patienten ein T2-Stadium und in Kohorte B bei signifikant mehr Patienten ein T1-Stadium diagnostiziert ($p < 0,05$).

Tabelle 6: Verteilung nach TNM-Stadien

TNM	Gesamtkollektiv		Kohorte A		Kohorte B	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
T1	31	23,3 %	7	10,8 %	24#	35,3 %
T2	80	60,2 %	46	70,8 %	34#	50,0 %
T3	14	10,5 %	7	10,8 %	7	10,3 %
T4	8	6,0 %	5	7,7 %	3	4,4 %
N0	101	75,9 %	45	69,2 %	56	82,4 %
N1	28	21,1 %	17	26,2 %	11	16,2 %
N2	4	3,0 %	3	4,6 %	1	1,5 %
M0	131	98,5 %	64	98,5 %	67	98,5 %
M1	2	1,5 %	1	1,5 %	1	1,5 %
Gesamt	133		65		68	

= $p < 0,05$ Chi² versus Kohorte A; TNM: T = tumour, N = node, M = metastases nach TNM-Klassifikation maligner Tumore [14]

3.1.6 Tumorstadienverteilung

Gesamtkollektiv

Die Tumorstadien verteilen sich auf 28 Patienten mit UICC Stadium I (21,1 %), 68 Patienten mit Stadium II (51,1 %), 27 Patienten mit Stadium IIIA (20,3 %), 8 Patienten mit Stadium IIIB (6 %) und 2 Patienten mit Stadium IV (1,5 %) (Tabelle 7).

Kohorte A

In Kohorte A befinden sich 6 Patienten mit UICC Stadium I (9,2 %), 36 Patienten mit Stadium II (55,4 %), 16 Patienten mit Stadium IIIA (24,6 %), 6 Patienten mit Stadium IIIB (9,2 %) und 1 Patient mit Stadium IV (1,5 %).

Kohorte B

In Kohorte B befinden sich 22 Patienten mit UICC Stadium I (32,4 %), 32 Patienten mit Stadium II (47,1 %), 11 Patienten mit Stadium IIIA (16,2 %), 2 Patienten mit Stadium IIIB (2,9 %) und 1 Patient mit Stadium IV (1,5 %).

Der Chi²-Test zeigt in Kohorte A eine signifikant geringere Anzahl an Patienten mit UICC Stadium I als in Kohorte B.

Tabelle 7: Tumorstadienverteilung

UICC Stadien	Gesamtkollektiv		Kohorte A		Kohorte B	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Stadium I	28	21,1 %	6	9,2 %	22#	32,4 %
Stadium II	68	51,1 %	36	55,4 %	32	47,1 %
Stadium IIIA	27	20,3 %	16	24,6 %	11	16,2 %
Stadium IIIB	8	6,0 %	6	9,2 %	2	2,9 %
Stadium IV	2	1,5 %	1	1,5 %	1	1,5 %
Gesamt	133		65		68	

= $p < 0,05$ Chi² versus Kohorte A; UICC = Union for International Cancer Control; Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation maligner Tumore [13, 14]

3.1.7 Primäre Behandlung

50 der 133 Analkarzinome wurden vor der Radiochemotherapie primär exzidiert, woraus 6 R0-, 41 R1- und 3 R2-Situationen resultierten (Tabelle 8). Bei einem Patienten wurde eine primäre Brachytherapie durchgeführt. Die übrigen 82 Analkarzinome wurden einer primären Radiochemotherapie unterzogen.

Tabelle 8: Primäre Behandlung des Karzinoms

	Gesamtkollektiv	Kohorte A	Kohorte B
Primäre Exzision	50 (37,6 %) davon: R0: 6 (12 %) R1: 41 (82 %) R2: 3 (6 %)	20 (30,8 %) davon: R0: 3 (15 %) R1: 17 (85 %)	30 (44,1 %) davon: R0: 3 (10 %) R1: 24 (80 %) R2: 3 (10 %)
Primäre Brachytherapie	1 (0,8 %)	1 (1,5 %)	0
Primäre Radiochemotherapie	82 (61,7 %)	44 (67,7 %)	38 (55,9 %)
Gesamt	133	65	68

R = Residualtumor nach Residualtumor-Klassifikation [14]

3.1.8 Radiochemotherapie

Perkutane Bestrahlung

Eine perkutane Bestrahlung wurde bei 128 Patienten durchgeführt. Bei einem dieser Patienten konnte die Bestrahlungsdosis aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht in Erfahrung gebracht werden. Bei fünf Patienten wurde keine perkutane Bestrahlung vorgenommen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verabreichte Bestrahlungsdosis durch perkutane Bestrahlung

		Gesamtkollektiv		Kohorte A		Kohorte B	
Bestrahlungsdosis in Gy		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
	40,00	1	0,8 %	0	0	1	1,5 %
	43,20	1	0,8 %	0	0	1	1,5 %
	45,00	98	77,2 %	52	83,9 %	46	70,8 %
	46,20	1	0,8 %	1	1,6 %	0	0
	50,00	2	1,6 %	1	1,6 %	1	1,5 %
	50,40	20	15,8 %	6	9,7 %	14	21,5 %
	50,80	1	0,8 %	1	1,6 %	0	0
	52,00	1	0,8 %	1	1,6 %	0	0
	54,00	1	0,8 %	0	0	1	1,5 %
	55,80	1	0,8 %	0	0	1	1,5 %
	Gesamt	127	95,5 %	62	95,4 %	65	95,6 %
Keine perkutane RT		5	3,8 %	3	4,6 %	2	2,9 %
Fehlende Information		1	0,8 %	0		1	1,5 %
Gesamt		133		65		68	

Gy = Gray; RT = Strahlentherapie

Chemotherapie

Chemotherapie haben 99 Patienten (74,4 %) erhalten, wobei davon 92 Patienten (69,2 %) MMC und 5-FU erhalten haben, fünf Patienten (3,8 %) nur 5-FU und von zwei Patienten (1,5 %) ist aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht ersichtlich, welche Chemotherapie sie erhalten haben. 30 Patienten (22,6 %) haben keine Chemotherapie erhalten und von vier Patienten (3 %) konnte nicht herausgefunden werden, ob sie eine Chemotherapie erhalten haben (Tabelle 10).

Tabelle 10: Verabreichte Chemotherapie

		Gesamtkollektiv	Kohorte A	Kohorte B
Chemotherapie		Anzahl	Anzahl	Anzahl
MMC und 5-FU		92 (92,9 %)	34 (87,2 %)	58 (96,7 %)
	1 Zyklus	7	5	2
	2 Zyklen	81	26	55
	unbekannt	4	3	1
nur 5-FU		5 (5,1 %)	4 (10,3 %)	1 (1,7 %)
	1 Zyklus	1	1	0
	2 Zyklen	1	0	1
	1x/Woche für 2 Wochen	1	1	0
	1x/Woche für 4 Wochen	1	1	0
	1x/Woche für 6 Wochen	1	1	0
unbekannt, welche Chemotherapie erhalten		2 (2 %)	1 (2,6 %)	1 (1,7 %)
Gesamt Chemotherapie erhalten		99 (74,4 %)	39 (60 %)	60 (88,2 %)
unbekannt, ob Chemotherapie erhalten		4 (3 %)	1 (1,5 %)	3 (4,4 %)
keine Chemotherapie		30 (22,6 %)	25 (38,5 %)	5 (7,4 %)
Gesamt		133	65	68

MMC = Mitomycin C; 5-FU = 5-Fluorouracil

3.1.9 Brachytherapie

Alle Patienten dieser Studie haben eine Brachytherapie mittels Afterloading-Verfahren erhalten.

Bei drei Patienten wurde jeweils nur einmal ein Brachytherapie-Boost durchgeführt, bei dem einem Patienten 6 Gy verabreicht wurde, einem Patienten 12 Gy und einem Patienten 4 Gy. Bei dem Patienten, der 4 Gy erhalten hat, bestand von Anfang an die Diagnose des fernmetastasierten Karzinoms, weshalb man aufgrund der infausten Prognose auf ein zweites Afterloading verzichtete. Bei dem Patienten, dem 12 Gy verabreicht wurden, geschah diese unbeabsichtigte Überdosierung aufgrund eines Kalibrierungsfehlers des Afterloadinggerätes, weshalb man auf ein zweites Afterloading verzichtete. Warum der dritte Patient nur einmalig 6 Gy erhielt ist unbekannt.

Bei vier Patienten wurde dreimal ein Brachytherapie-Boost verabreicht, davon erhielten 3 Patienten jeweils 4 Gy und ein Patient jeweils 6 Gy. Ein Patient erhielt viermal einen Brachytherapie-Boost mit jeweils 5 Gy.

Ein Patient, dessen primäre Therapie die alleinige Brachytherapie war, erhielt siebenmal das Afterloading-Verfahren mit jeweils 4 Gy.

Ein Patient erhielt achtmal eine Brachytherapie mit jeweils 2,5 Gy, weil bei ihm die Therapie eines 9 Monate zuvor bereits bestrahlten und operierten Residualtumors erfolgen sollte.

Die übrigen 123 Patienten erhielten zweimal den Brachytherapie-Boost. Von diesen Patienten erhielten 116 jeweils 4 Gy, zwei Patienten jeweils 3 Gy, ein Patient jeweils 5 Gy, 3 Patienten jeweils 6 Gy und bei einem Patienten ließ sich die erhaltene Bestrahlungsdosis mit den vorliegenden Daten nicht ermitteln. Die drei Patienten, die zweimalig 6 Gy über die Brachytherapie erhalten haben, wurden im Jahr 1992 in den Anfängen dieser Therapiemethode behandelt und man stellte bei Ihnen in der Nachsorge eine intensive Radiodermatitis mit Sphinkternekrose fest, weshalb man in der Folge die Bestrahlungsdosis auf 4 Gy verringerte mit deutlich weniger Nebenwirkungen.

Die verabreichte Bestrahlungsdosis durch die Brachytherapie lag somit pro Afterloading-Verfahren bei 2,5 bis 12 Gy (Mittelwert 4,13 Gy, Median 4 Gy, Standardabweichung $\pm 0,82$).

3.1.10 Nachsorge-Zeitraum

Gesamtkollektiv

Der Zeitraum, in dem bei den Patienten Nachsorge-Untersuchungen vorgenommen wurden und diese in den zur Verfügung stehenden Dokumenten mitsamt des erhobenen Fragebogens nachzuvollziehen waren, beträgt im Mittel 4,1 Jahre, im Median 2,4 Jahre (Spanne 0 – 19,3 Jahre).

Kohorte A

Innerhalb der Kohorte A beträgt der Nachsorge-Zeitraum im Mittel 5,9 Jahre, im Median 3,9 Jahre (Spanne 0 – 19,3 Jahre).

Kohorte B

In Kohorte B beträgt der Nachsorge-Zeitraum im Mittel 2,5 Jahre, im Median 1,9 Jahre (Spanne 0 – 9,2 Jahre).

Der Nachsorge-Zeitraum der Patienten in Kohorte A ist nach Berechnung im t-Test signifikant länger ($p < 0,001$) als der Zeitraum der Patienten in Kohorte B.

3.1.11 Nebenwirkungen der Therapie

Die Nebenwirkungen werden eingeteilt in akute Nebenwirkungen als Komplikation der kombinierten Radiochemotherapie und chronische Nebenwirkungen nach abgeschlossener Behandlung, die in der Nachsorge aufgetreten sind.

Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv sind die akuten Nebenwirkungen der jeweils angewandten Therapie ein Radioderm bei 45,9 % der Patienten, Diarrhoe bei 32,3 % der Patienten, Inkontinenz bei 0,8 % der Patienten und eine Sphinkternekrose bei 1,5 % der Patienten.

Chronische Nebenwirkungen in der Nachsorge sind Schmerzen bei 16,5 % der Patienten, Blutungen bei 13,5 % der Patienten, Inkontinenz bei 9 % der Patienten, Stuhldrang bei 8,3 % der Patienten, ein Brennen im Analbereich bei 8,3 % der Patienten, Juckreiz im Analbereich bei 4,5 % der Patienten und eine Analstenose bei 2,3 % der Patienten (Tabelle 11).

Der Patient mit der Inkontinenz als akute Nebenwirkung ist ebenfalls in der Statistik der chronischen Nebenwirkungen unter Angabe einer bestehenden Inkontinenz vertreten.

Kohorte A

In Kohorte A traten als akute Nebenwirkungen ein Radioderm bei 41,5 % der Patienten auf, Diarrhoe bei 30,7 % der Patienten, Inkontinenz bei 1,5 % der Patienten und eine Sphinkternekrose bei 3,1 % der Patienten auf.

Die berichteten chronischen Nebenwirkungen waren Schmerzen bei 15,4 % der Patienten, Blutungen bei 9,2 % der Patienten, Inkontinenz bei 9,2 % der Patienten, Stuhldrang bei 6,2 % der Patienten, ein Brennen bei 9,2 % der Patienten, eine Analstenose bei 4,6 % der Patienten und Juckreiz bei 7,7 % der Patienten.

Kohorte B

Die akuten Nebenwirkungen waren in Kohorte B ein Radioderm bei 50 % der Patienten und Diarrhoe bei 33,8 % der Patienten.

Chronische Nebenwirkungen waren Schmerzen bei 17,7 % der Patienten, Blutungen bei 17,7 % der Patienten, Inkontinenz bei 8,8 % der Patienten, Stuhldrang bei 10,3 %, ein Brennen bei 7,4 % der Patienten, und Juckreiz bei 1,5 % der Patienten.

Zwischen Kohorte A und B zeigt sich im Chi²-Test kein signifikanter Unterschied bezüglich des Aufkommens von Nebenwirkungen.

Tabelle 11: Nebenwirkungen der jeweils angewandten Therapie

Nebenwirkungen	Gesamtkollektiv		Kohorte A		Kohorte B	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
akute NW:						
Radioderm	61	45,9 %	27	41,5 %	34	50 %
Sphinkternekrose	2	1,5 %	2	3,1 %	0	0 %
Diarrhoe	43	32,3 %	20	30,7 %	23	33,8 %
Inkontinenz	1	0,8 %	1	1,5 %	0	0 %
chronische NW:						
Blutungen	18	13,5 %	6	9,2 %	12	17,7 %
Schmerzen	22	16,5 %	10	15,4 %	12	17,7 %
Juckreiz	6	4,5 %	5	7,7 %	1	1,5 %
Brennen	11	8,3 %	6	9,2 %	5	7,4 %
Inkontinenz	12	9,0 %	6	9,2 %	6	8,8 %
Analstenose	3	2,3 %	3	4,6 %	0	0 %
Stuhldrang	11	8,3 %	4	6,2 %	7	10,3 %
NW angegeben	109	82 %	50	76,9 %	59	86,8 %
akute NW	107	80,5 %	50	76,9 %	57	83,8 %
chronische NW	42	31,6 %	21	32,3 %	21	30,9 %
Keine NW angegeben	24	18,1 %	15	23,1 %	9	13,2 %
Gesamt	133		65		68	

NW = Nebenwirkungen

3.1.12 Rezidive

Gesamtkollektiv

Bei 24 der 133 Patienten (18,1 %) wurde ein Rezidiv diagnostiziert, wovon bei 19 Patienten ein Lokalrezidiv gefunden wurde, und bei 4 Patienten eine Fernmetastasierung und bei einem Patienten zeitgleich ein Lokalrezidiv und Fernmetastasierung.

In der Folge erhielten 14 Patienten (10,5 % der 133 Patienten) eine Rektumamputation, ein Patient erhielt erneut eine kombinierte Radiochemotherapie mit erneuter Brachytherapie, drei Patienten eine rein palliative Behandlung und 6 Patienten eine unbekannte Therapie.

Kohorte A

Innerhalb der Kohorte A konnte bei 16 der 65 Patienten (24,6 %) ein Rezidiv diagnostiziert werden. Davon waren 12 ein Lokalrezidiv und 4 eine Fernmetastasierung. Bei 9 Patienten (13,9 % der 65 Patienten) wurde daraufhin eine Rektumamputation durchgeführt, bei 2 Patienten eine rein palliative Behandlung und bei 5 Patienten eine unbekannte Therapie.

Kohorte B

In Kohorte B konnte bei 8 der 68 Patienten (11,8 %) ein Rezidiv diagnostiziert werden. Davon waren 7 Rezidive ein Lokalrezidiv und bei einem Patienten zeitgleich Lokalrezidiv und Fernmetastasierung. In der Folge wurde bei 5 Patienten (7,4 % der 68 Patienten) eine Rektumamputation durchgeführt, bei einem Patienten eine rein palliative Behandlung, bei

einem Patienten eine erneute kombinierte Radiochemotherapie mit erneuter Brachytherapie und bei einem Patienten eine unbekannte Therapie.

Bezüglich der Rezidivrate als auch der Lokalrezidivrate zeigt sich im Chi²-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten.

3.1.13 Verstorbene Patienten

Gesamtkollektiv

Von den 133 Patienten sind 22 (16,5 %) im Betrachtungszeitraum verstorben. Davon 14 (10,5 % der 133 Patienten) an einem Tumorprogress, 8 Patienten aufgrund einer anderen oder unbekannten Todesursache.

Kohorte A

In Kohorte A sind 14 der 65 Patienten (21,5 %) verstorben, davon 8 (12,3 % der 65 Patienten) tumorspezifisch, 6 aufgrund einer anderen oder unbekannten Todesursache.

Kohorte B

Innerhalb der Kohorte B sind 8 Patienten (11,8 %) verstorben, davon 6 (8,8 % aller 68 Patienten der Kohorte B) aufgrund eines Tumorprogresses und 2 aufgrund einer anderen oder unbekannten Todesursache.

Die beiden Kohorten unterscheiden sich im Chi²-Test nicht signifikant bezüglich der Sterberate.

3.2 Ergebnisse der inferenzstatistischen Analyse

3.2.1 Berechnungen der Gesamtüberlebensraten des Gesamtkollektivs

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs beträgt 81,3 %, die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate 86,5 % und die rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate 69,5 %. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 73,6 % und die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate 80,8 % und die rezidivfreie 10-Jahres-Überlebensrate 62,7 %.

3.2.2 Überlebenszeitanalysen nach Tumorstadien

Gesamtkollektiv

Bezogen auf die Tumorstadien ergeben die Berechnungen der Überlebenszeit für Patienten mit dem UICC Tumorstadium I einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zu den Patienten mit den Tumorstadien IIIA, IIIB und IV. Die Überlebenszeit für Patienten mit Tumorstadium II unterscheidet sich signifikant von Patienten mit den Stadien IIIA und IV. Für Patienten mit Tumorstadium IIIA zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeitberechnungen zu Patienten mit den Stadien I, II und IV, für Patienten im Stadium IIIB zu denen mit den

Stadien I und IV. Bei Patienten mit Stadium IV zeigt die Analyse zu Patienten mit allen anderen Stadien einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeit (Abbildung 4).

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit UICC Stadium I 100 %, für Patienten mit Stadium II 87,7 %, mit Stadium IIIA 63,2 %, mit Stadium IIIB 60 % und mit Stadium IV 0 %. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit Stadium I 80 %, mit Stadium II 82,2 %, mit Stadium IIIA 63,2 %, mit Stadium IIIB 40 % und mit Stadium IV 0 % (Abbildung 4).

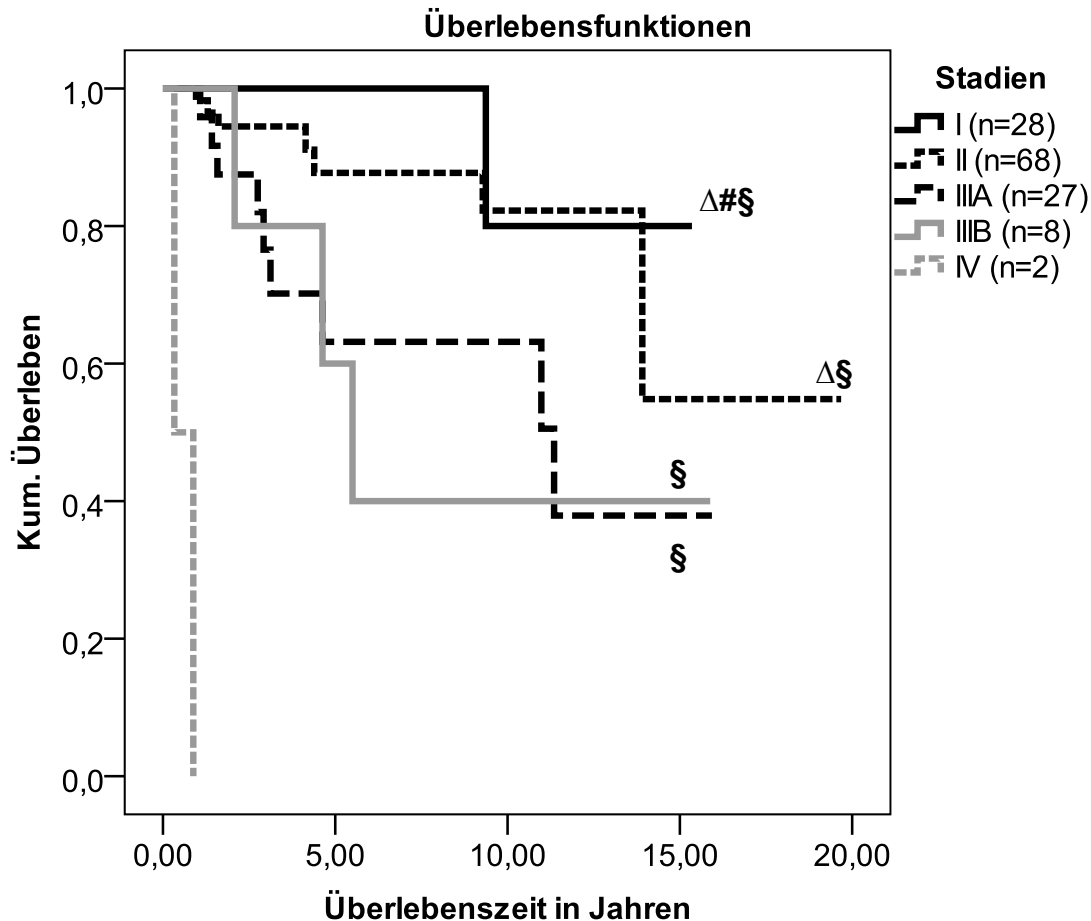


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach UICC Stadien I bis IV, in Klammern die Anzahl an Patienten im jeweiligen Stadium, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test

Δ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IIIA

$p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IIIB

§ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IV

Rezidivfreies Überleben nach Stadien im Gesamtkollektiv

Die Berechnungen für das rezidivfreie Überleben bezogen auf die UICC Tumorstadien ergeben für Patienten mit dem Tumorstadium I einen signifikanten Unterschied zu den Patienten mit allen anderen Tumorstadien. Die rezidivfreie Überlebenszeit für Patienten mit Tumorstadium II unterscheidet sich signifikant von Patienten mit den Stadien I und IV. Für Patienten mit Tumorstadium IIIA zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der rezidivfreien Überlebenszeitberechnungen zu Patienten mit den Stadien I und IV, für Patienten im Stadium IIIB zu denen mit Stadium I. Für Patienten mit Tumorstadium IV zeigt sich ein signifikanter Unterschied der rezidivfreien Überlebenszeitberechnungen zu Patienten mit den Tumorstadien I, II und IIIA.

Die rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit UICC Stadium I 100 %, für Patienten mit Stadium II 70,2 %, mit Stadium IIIA 53,9 %, mit Stadium IIIB 46,9 % und mit Stadium IV 0 % (Abbildung 5).

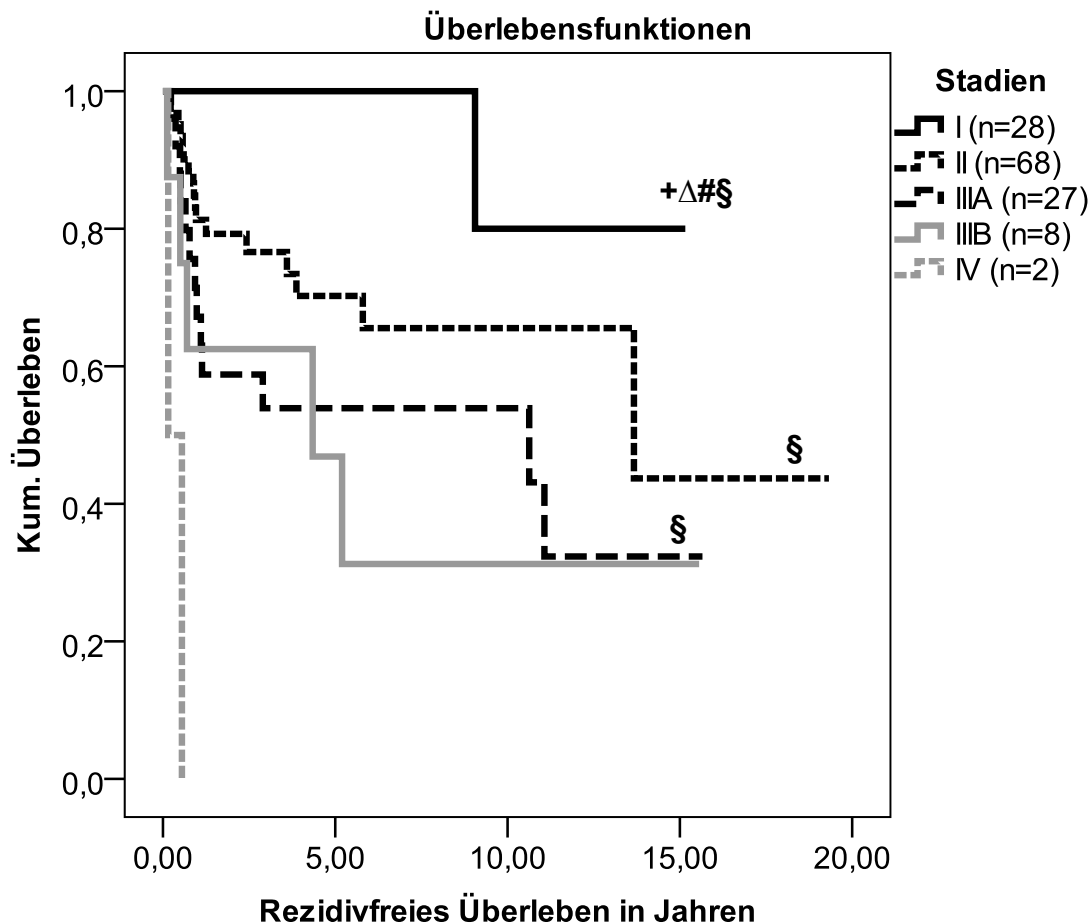


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der rezidivfreien Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach UICC Stadien I bis IV, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test

+ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium II
Δ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IIIA
$p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IIIB
§ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IV

Tumorspezifisches Überleben nach Stadien im Gesamtkollektiv

Die Überlebenszeit-Berechnungen für das tumorspezifische Versterben bezogen auf die UICC Tumorstadien ergeben für Patienten mit dem Tumorstadium I einen signifikanten Unterschied zu den Patienten mit den Tumorstadien IIIA, IIIB und IV. Die tumorspezifische Überlebenszeit für Patienten mit Tumorstadium II unterscheidet sich signifikant von Patienten mit dem Stadium IV. Für Patienten mit Tumorstadium IIIA zeigt sich ein signifikanter Unterschied der tumorspezifischen Überlebenszeitberechnungen zu Patienten mit den Stadien I und IV, für Patienten im Stadium IIIB ebenfalls zu denen mit den Stadien I und IV. Bei Patienten mit Stadium IV zeigt die Analyse zu Patienten mit allen anderen Stadien einen signifikanten Unterschied der tumorspezifischen Überlebenszeit (Abbildung 6).

Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit UICC Stadium I 100 %, für Patienten mit Stadium II 88,9 %, mit Stadium IIIA 76,2 %, mit Stadium IIIB 75 % und mit Stadium IV 0 %. Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit Stadium I ebenfalls 100 %, mit Stadium II 83 %, mit Stadium IIIA 76,2 %, mit Stadium IIIB 50 % und mit Stadium IV 0 % (Abbildung 6).

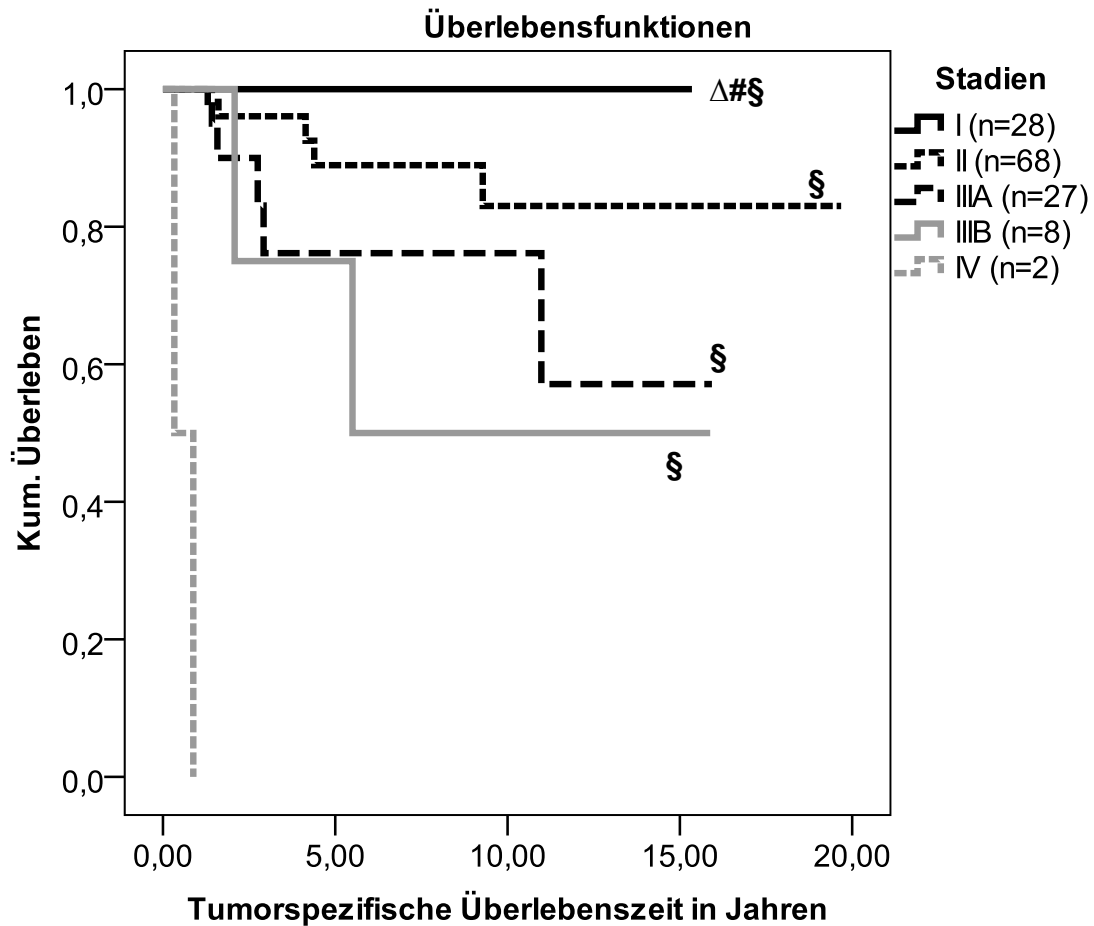


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der tumorspezifischen Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach UICC Stadien I bis IV, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test

Δ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IIIA

$p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IIIB

§ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IV

Tumorspezifisches Überleben nach Stadien in Kohorte A

In Kohorte A ist das berechnete tumorspezifische Überleben für Patienten mit den Tumorstadien I, II IIIA und IIIB nur signifikant unterschiedlich zu Patienten mit Stadium IV. Innerhalb dieser Kohorte ergeben sich tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensraten von 100 % für Patienten mit Tumorstadium I, 92,4 % für Patienten mit Stadium II, 77,9 % mit Stadium IIIA, 100 % mit Stadium IIIB und 0 % mit Stadium IV (Abbildung 7).

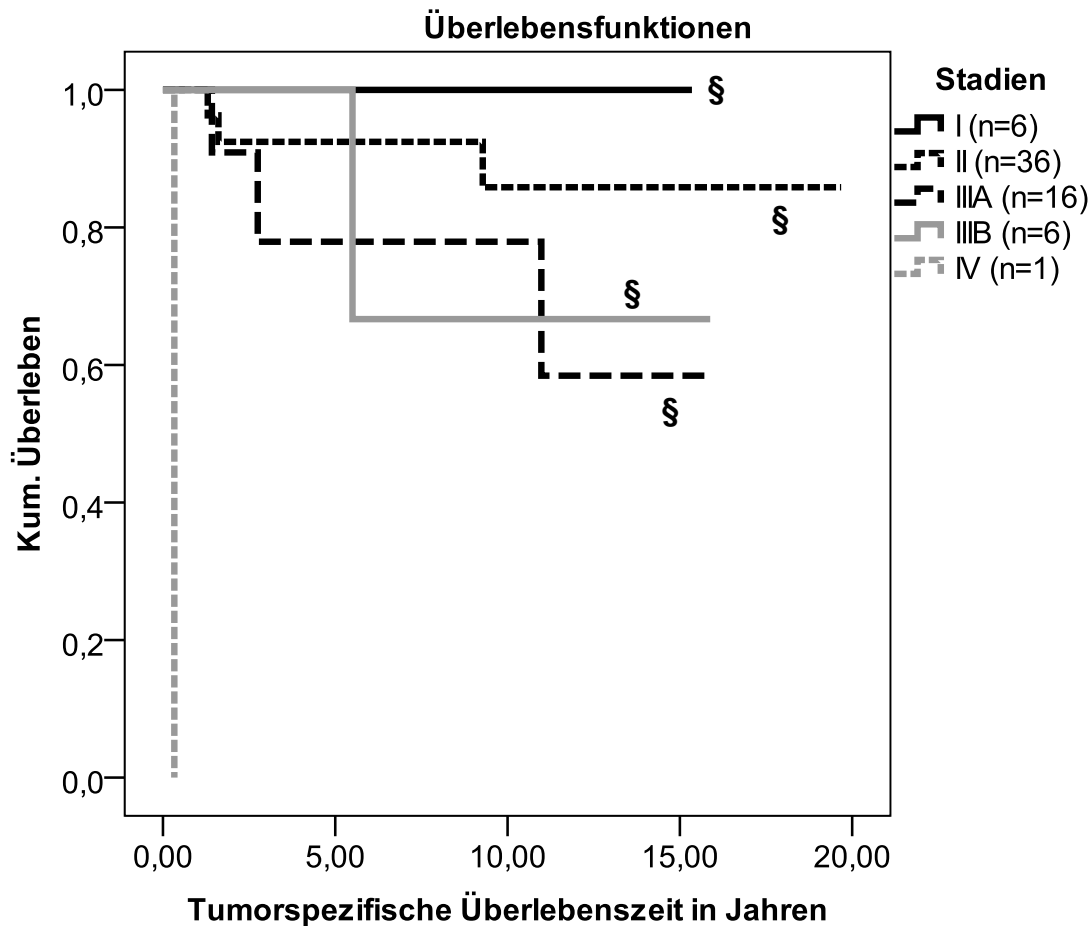


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der tumorspezifischen Überlebenszeitanalyse der Kohorte A nach UICC Stadien I bis IV, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test
§ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IV

Tumorspezifisches Überleben nach Stadien in Kohorte B

In Kohorte B ergeben die Berechnungen des tumorspezifischen Überlebens für Patienten mit den Stadien I und II einen signifikanten Unterschied zu Patienten mit den Stadien IIIB und IV, für Patienten mit Stadium IIIA zu denen mit Stadium IV, für die Patienten mit Stadium IIIB zu Patienten mit Stadium I und II und für Patienten mit Tumorstadium IV zu den Patienten mit den Stadien I, II und IIIA. Die Analysen in Kohorte B ergeben tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit UICC Stadium I von 100 %, 77,8 % für Patienten mit Stadium II, 74,1 % mit Stadium IIIA, 0 % mit Stadium IIIB und 0 % mit Stadium IV (Abbildung 8).

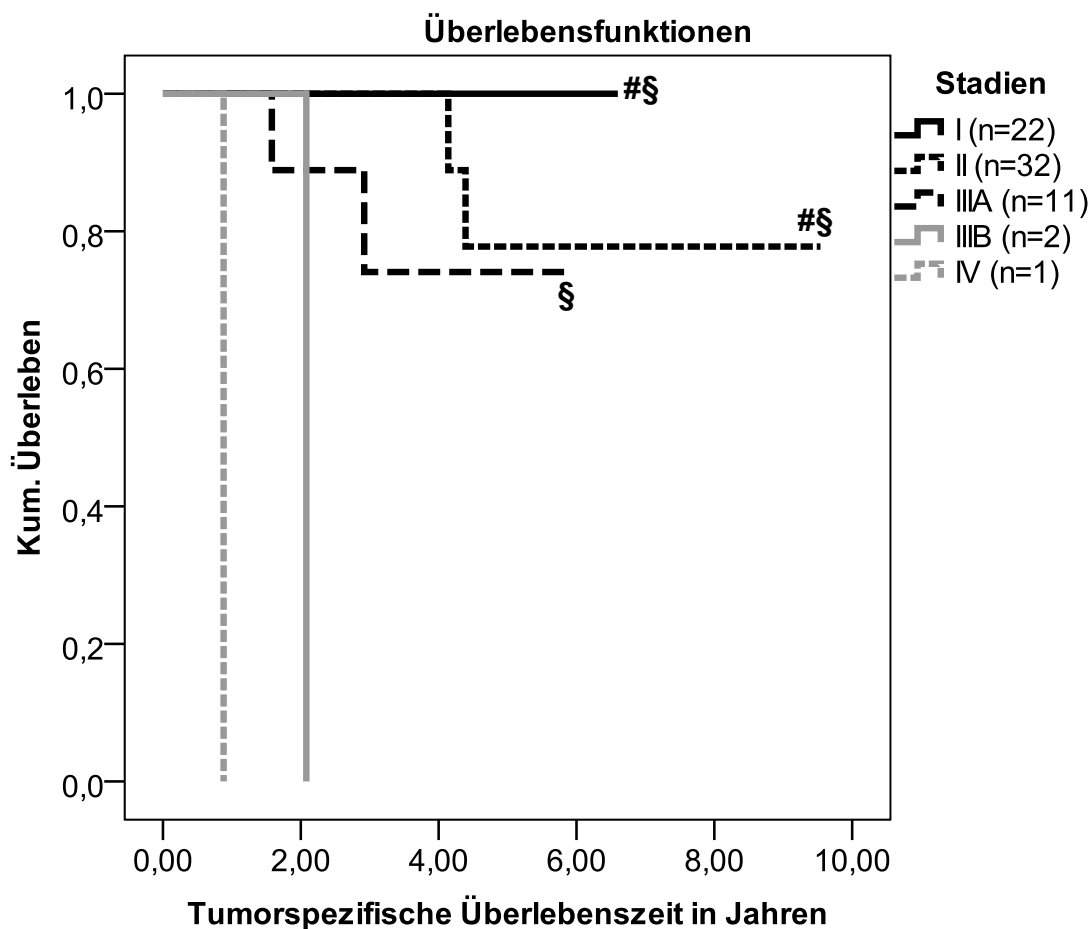


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der tumorspezifischen Überlebenszeitanalyse der Kohorte B nach UICC Stadien I bis IV, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test

$p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IIIB

§ $p < 0,05$ Log-Rank versus Stadium IV

3.2.3 Überlebenszeitanalysen nach Kohorte A und B

Die Überlebenszeitberechnungen zeigen keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen der Kohorte A und der Kohorte B. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate in Kohorte A beträgt 82,3 %, in Kohorte B 78,1 % (Abbildung 9).

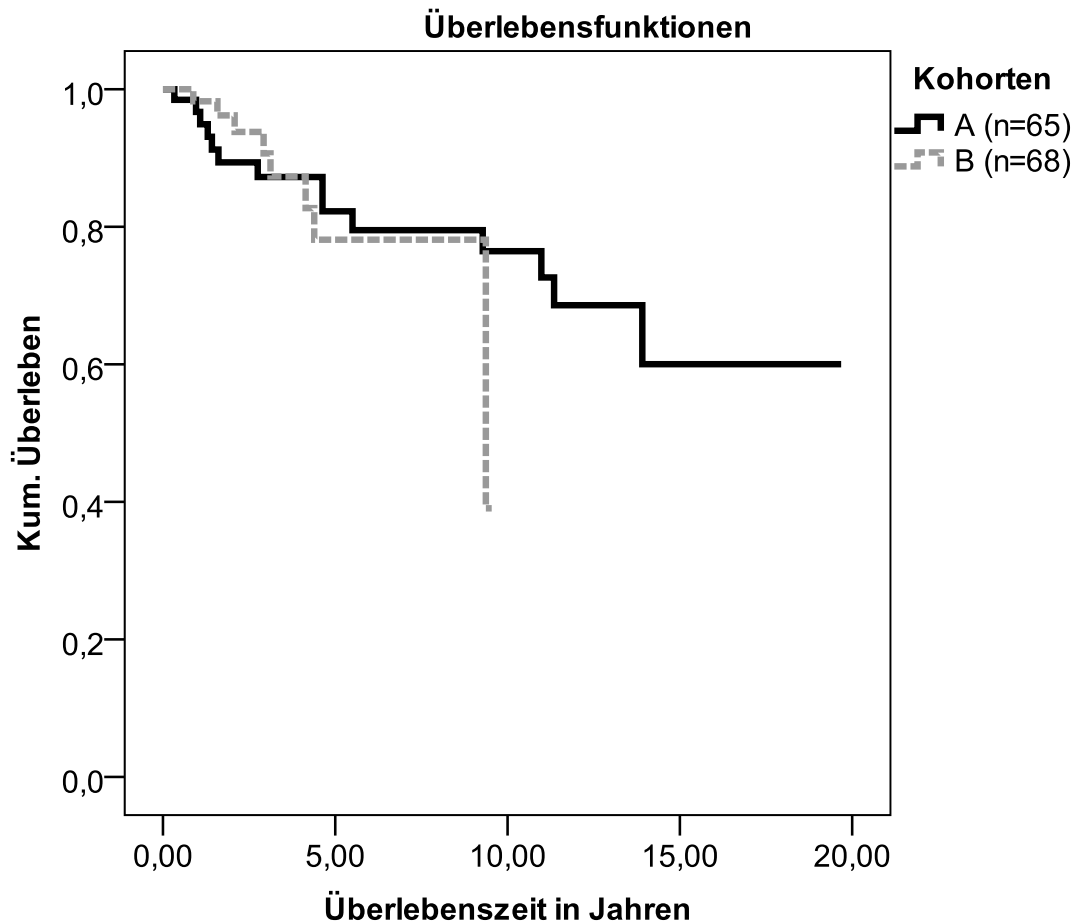


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach den Kohorten A und B, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test

Tumorspezifisches Überleben nach Kohorten A und B

Auch im tumorspezifischen Überleben ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten A und B. Die berechneten tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten ergeben für Kohorte A 89,6 % und für Kohorte B 80,2 % (Abbildung 10).

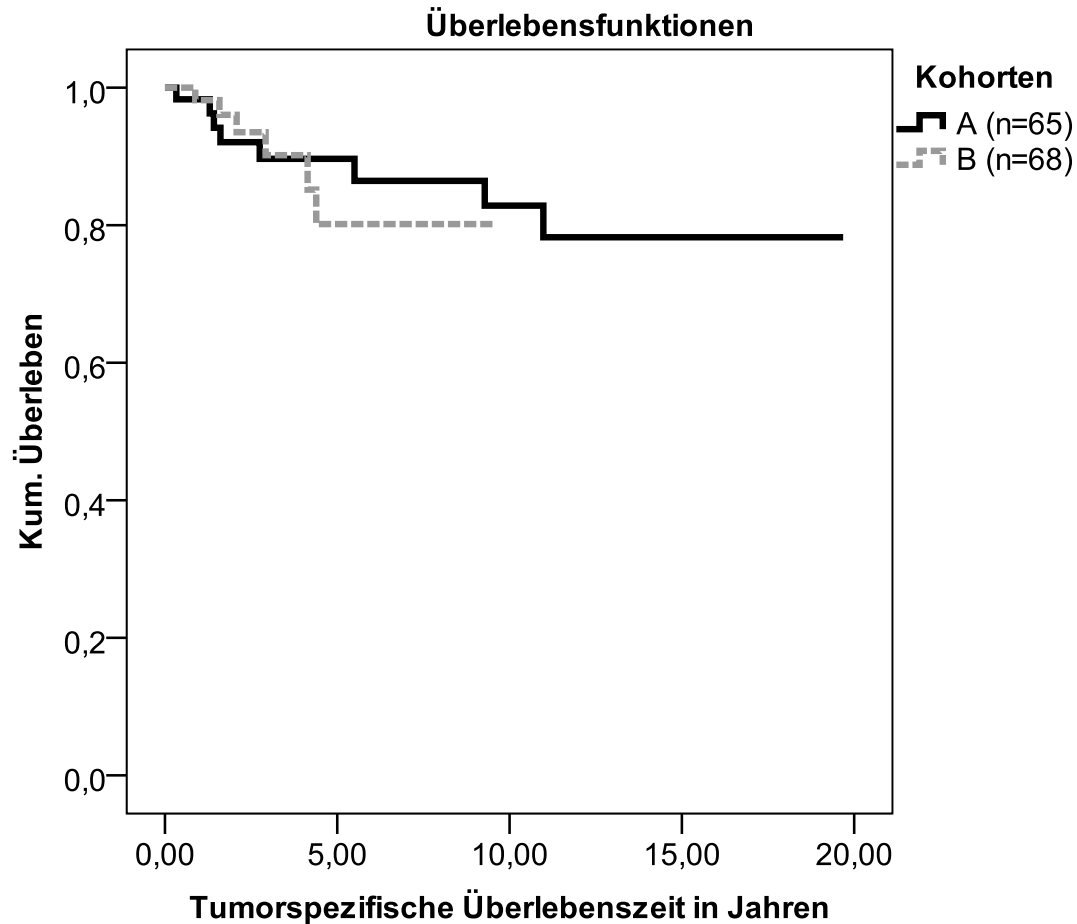


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der tumorspezifischen Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach den Kohorten A und B, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test

3.2.4 Überlebenszeitanalysen nach Geschlecht

Die Berechnungen der Überlebenszeit bezogen auf das Geschlecht zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Überleben bei Männern und Frauen. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Frauen 81,6 % und für Männer 80,3 %. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt für Frauen 75,1 % und für Männer 68,9 % (Abbildung 11).

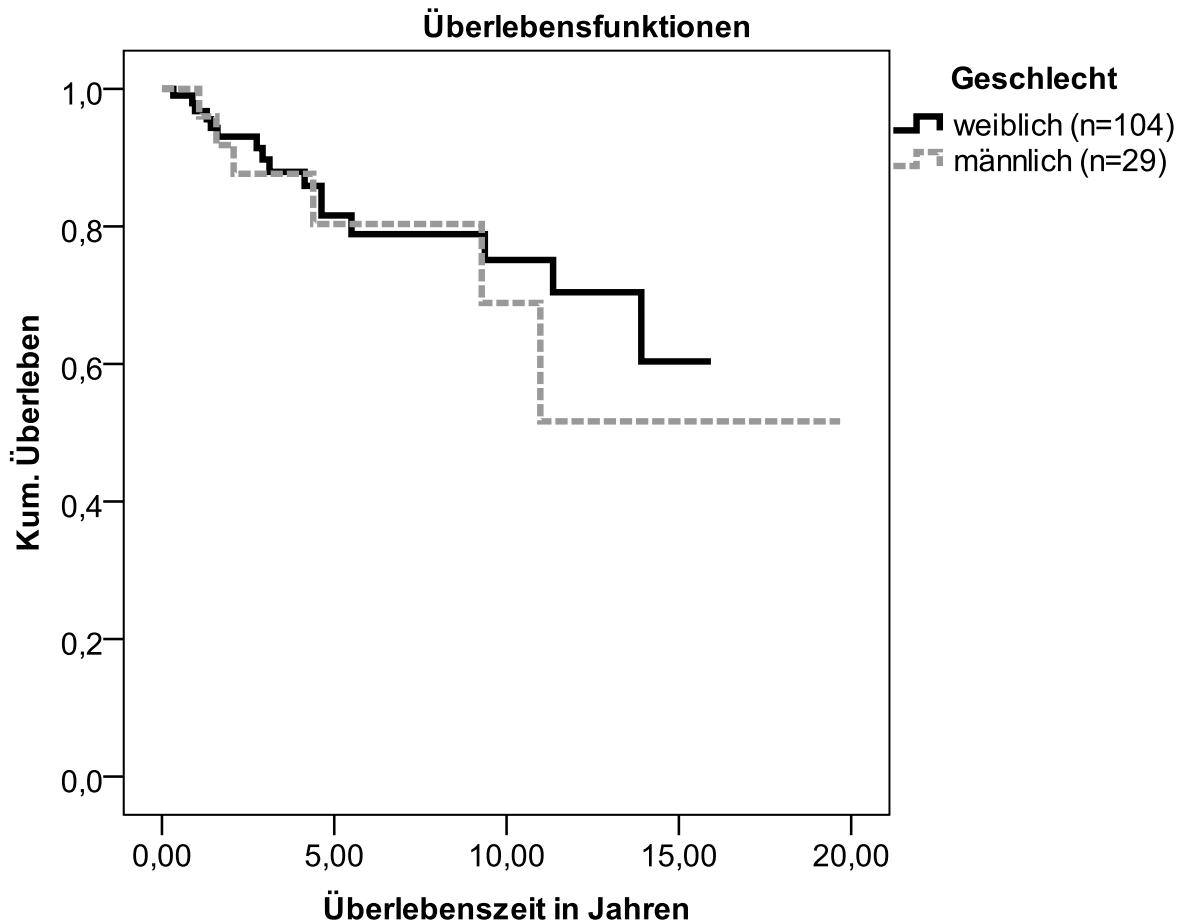


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach dem Geschlecht, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test

3.2.5 Überlebenszeitanalysen nach T-Stadium

Gesamtkollektiv

Es zeigen sich in den Berechnungen keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen den Patienten mit unterschiedlichen T-Stadien. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem T1-Tumor ist 94,4 %, mit T2-Tumor 80,8 %, mit T3-Tumor 64,5 % und mit T4-Tumor 57,1 %.

Kohorte A

In Kohorte A zeigen sich auch keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen den Patienten mit unterschiedlichen T-Stadien. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem T1-Tumor beträgt 85,7 %, für Patienten mit T2-Tumor 87 %, mit T3-Tumor 57,1 % und mit T4-Tumor 75 %.

Kohorte B

Die Überlebenszeitanalysen in Kohorte B ergeben einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit T1- und Patienten mit T4-Tumoren. Für Patienten mit den übrigen T-Stadien unterscheiden sich die Überlebenszeitberechnungen nicht signifikant. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für T1-Tumore ist 100 %, für T2-Tumore 66,8 %, für T3-Tumore 66,7 % und für T4-Tumore 50 %.

3.2.6 Überlebenszeitanalysen nach N-Stadium

Gesamtkollektiv

Die Überlebenszeitanalysen ergeben einen signifikanten Unterschied für die Patienten, bei denen ein N0-Stadium erhoben wurde, zu den Patienten mit N1-Stadium. Zu Patienten mit N2-Stadium zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Zwischen den Ergebnissen für die Patienten mit N1-Stadium und denen der Patienten mit N2-Stadium zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für die Patienten mit N0-Stadium ist 90,4 %, für die Patienten mit N1-Stadium 59,7 % und mit N2-Stadium 50 % (Abbildung 12).

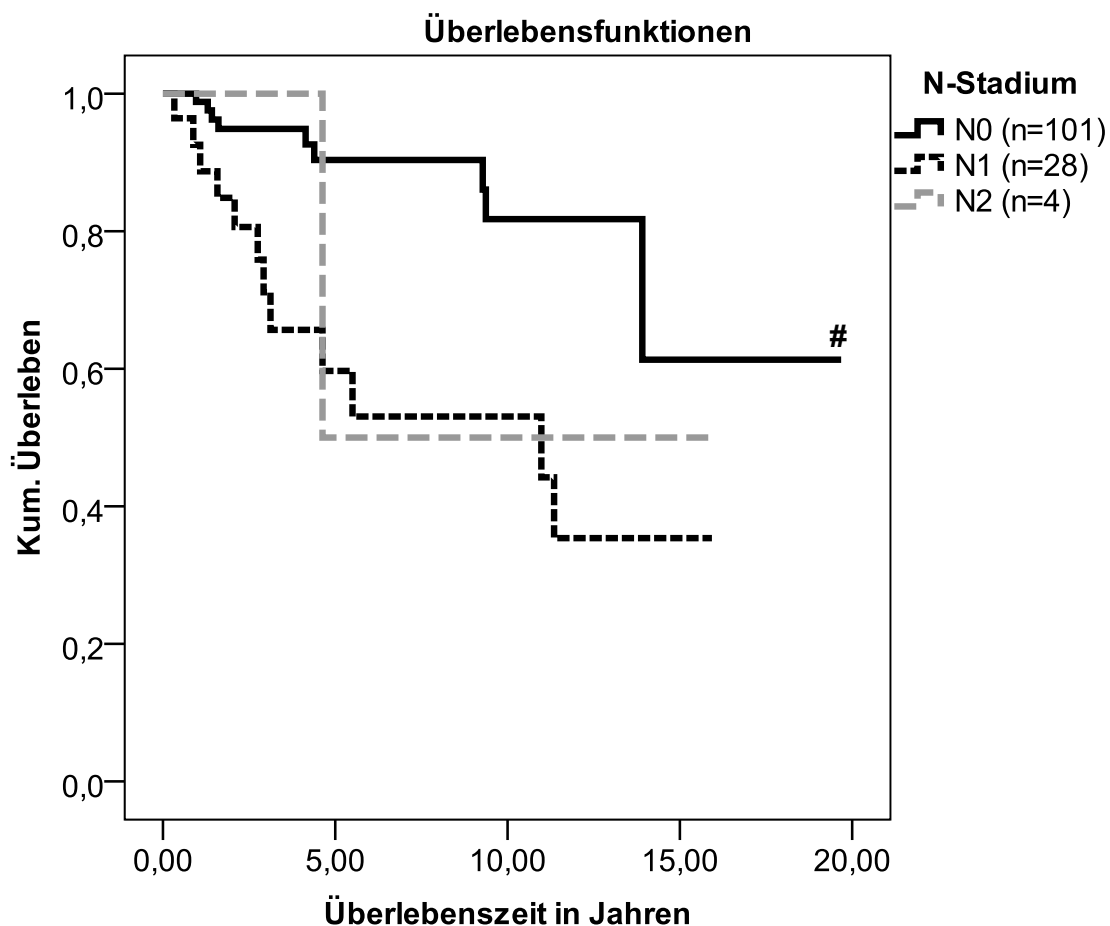


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach N-Stadium, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test
$p < 0,05$ Log-Rank versus N1

Kohorte A

Innerhalb der Kohorte A zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Überlebenszeitanalysen der Patienten mit unterschiedlichen N-Stadien. Die berechnete Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten der Kohorte A mit N0-Stadium beträgt 89,2 %, mit N1-Stadium 71 % und mit N2-Stadium 50 %.

Kohorte B

Die Überlebenszeitanalyse in Kohorte B zeigen einen hochsignifikanten Unterschied für Patienten mit N0-Stadium gegenüber Patienten, bei denen ein N1-Stadium diagnostiziert wurde. Für Patienten mit N2-Stadium (n=1) zeigt sich in den Berechnungen kein signifikanter Unterschied zu den anderen Patienten. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten der Kohorte B mit N0-Stadium beträgt 88,2 %, mit N1-Stadium 43,8 % und mit N2-Stadium 100 %.

3.2.7 Überlebenszeitanalysen nach primärer Tumorresektion

In der Betrachtung der Patienten, die als primäre Behandlung eine Tumorresektion mit nachfolgender kombinierter Radiochemotherapie erhielten, ergibt die Überlebenszeitanalyse keinen signifikanten Unterschied im Überleben zu den Patienten, die primär nicht operiert wurden. Die berechnete Fünf-Jahres-Überlebensrate der primär operierten Patienten ist 87,7 %, die der nicht primär operierten 77,1 % (Abbildung 13).

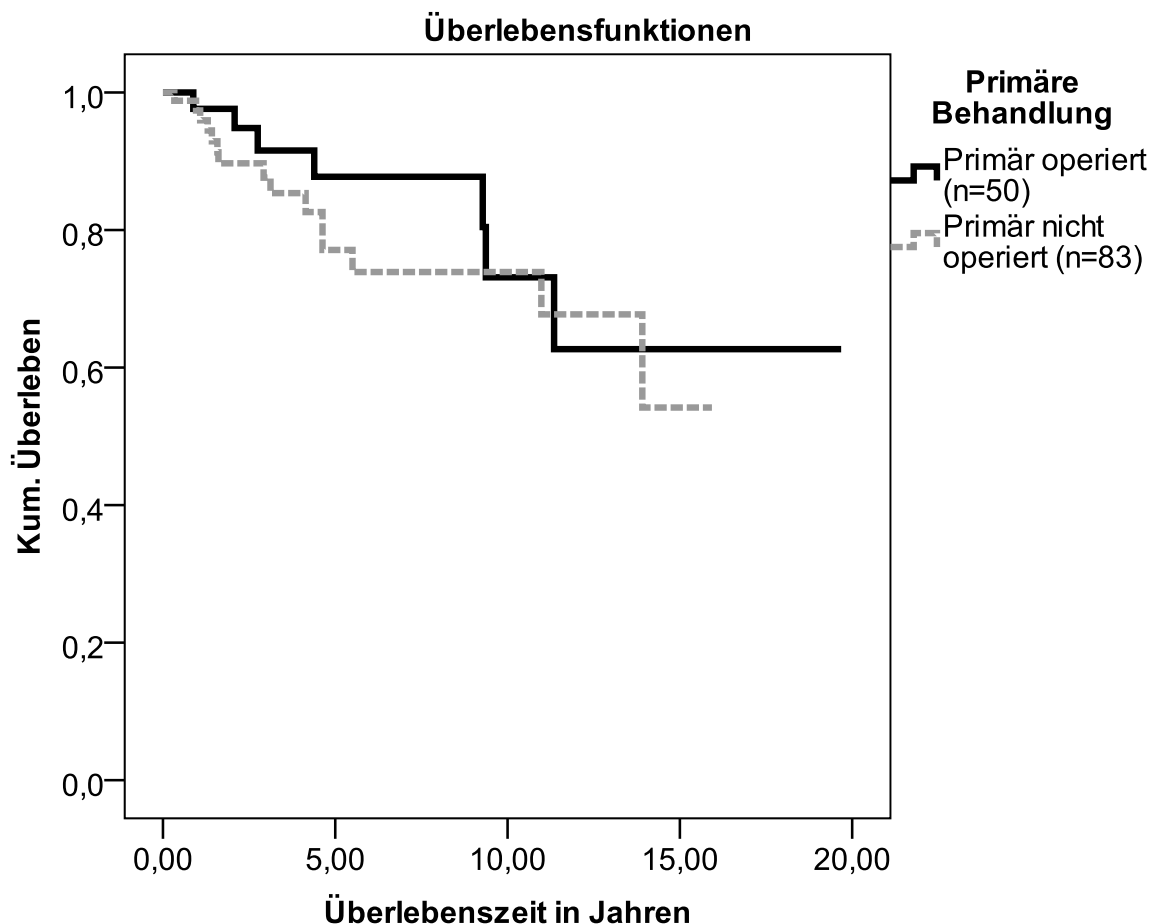


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach der primären Behandlung, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test

Kohorte A

Innerhalb der Kohorte A unterscheiden sich die Überlebenszeitberechnungen für die Patienten, die primär operiert wurden, ebenfalls nicht signifikant von den Berechnungen für die Patienten, die nicht primär operiert wurden. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der primär operierten Patienten der Kohorte A ist 93,8 %, die der nicht primär operierten 76,2 %.

Kohorte B

In Kohorte B unterscheiden sich die Überlebenszeitberechnungen für die Patienten, die primär operiert wurden, auch nicht signifikant von den Berechnungen für die Patienten, die nicht primär operiert wurden. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der primär operierten Patienten der Kohorte B ist 80,7 %, die der nicht primär operierten 76,1 %.

4 Diskussion

Das Analkarzinom ist mit maximal 5 % der Karzinome im Gastrointestinaltrakt ein seltener Tumor mit derzeit steigender Inzidenzrate von aktuell etwa 0,4-1,1/100.000 Einwohnern. Unterteilt werden kann das Analkarzinom in Analkanal- und Analrandkarzinome, die histologisch allesamt meist Plattenepithelkarzinome (85 %) und am zweithäufigsten Adenokarzinome sind. Während das Analkanalkarzinom etwa 1,5- bis 3-fach häufiger bei Frauen auftritt, wird das Analrandkarzinom häufiger bei Männern diagnostiziert.

Prädisponierende Faktoren für das Analkarzinom sind bekannte HPV-bedingte intraepitheliale Neoplasien, ausgedehnter Befall mit anogenitalen Condylomata acuminata, Immunsuppression, Infektion mit HIV, entzündliche Vorerkrankungen, Morbus Crohn, Bestrahlung im Analbereich und Rauchen. Eine Metastasierung geschieht hauptsächlich über den lymphatischen Weg in – je nach Lage – die inguinalen, pararektalen und/oder parailiakalen Lymphknoten oder äußerst selten auch hämatogen über die Vena portae in die Leber oder über die Vena cava inferior in die Lunge und weitere Organe.

Als Therapie des Analkarzinoms ist seit über 40 Jahren die kombinierte Radiochemotherapie etabliert, nur kleine Analrandkarzinome (T1-T2) mit guter Differenzierung (G1-G2) und sehr kleine T1-Analkanalkarzinome (≤ 1 cm) können radikal reseziert werden, wenn ein Sphinktererhalt bei R0-Resektion erreicht werden kann. Im Rahmen der Radiochemotherapie werden mittels einer perkutanen Strahlentherapie 45-50,4 Gy parallel zu einer Chemotherapie mit zwei Zyklen 5-Fluorouracil und Mitomycin C verabreicht. Daraufhin wird die Dosis im Bereich des Primärtumors für T1- und T2-Tumore auf 50,4-54 Gy, für T3- und T4-Tumore auf 55,8-59,4 Gy und im Bereich von befallenen Lymphknoten auf 50,4-59,4 Gy durch einen Boost erhöht, um eine lokale Dosisaufsättigung zu erreichen.

In spezialisierten Zentren wie auch am UKSH, Campus Kiel, kann die lokale Dosisaufsättigung des Tumorgebiets mittels einer interstitiellen Brachytherapie durchgeführt werden. Diese Behandlung ist limitiert auf Tumore mit einer Längsausdehnung von ≤ 5 cm und/oder einem Umfang von weniger als der halben Zirkumferenz und/oder mit einer Tumordicke von ≤ 1 cm.

Unter der kombinierten Radiochemotherapie ist das Analkarzinom ein Tumor, der mit einer guten Prognose und zumeist auch dem Erhalt der Kontinenz verbunden ist. Stadienübergreifend liegen die Fünf-Jahres-Überlebensraten bei 80-90 %, für T1-Tumore bei bis zu 100 % und für T2- und T3-Tumore bei 80-90 %.

Bei dem am UKSH, Campus Kiel seit Anfang der 1990er-Jahre durchgeführten Brachytherapie-Boost zur lokalen Dosisaufsättigung des Tumorgebiets wurde im Juni 2003 das Vorgehen zur Bestrahlungsplanung geändert: Während in den Jahren 1992 bis 2003 die Bestrahlungsplanung an einem Referenzschicht-Ultraschallbild vorgenommen wurde, wechselte man ab Juni 2003 zu einer Planung an einer dreidimensionalen Rekonstruktion

des Bestrahlungsbereichs, um die Lage jeder Position der Strahlenquelle innerhalb der Applikations-Hohlnadel zum jeweilig umgebenden Tumorgebiet zu berücksichtigen. Durch diese neue Methode der Bestrahlungsplanung erwartete man gegebenenfalls einen Vorteil bezüglich der Überlebenszeit, der Nebenwirkungen und der lokalen Tumorkontrolle, welcher in der vorliegenden Studie belegt oder widerlegt werden sollte.

Hierzu wurden retrospektiv alle Patienten betrachtet, die im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2011 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Analkanals oder des Analrands mit einer Brachytherapie Boost behandelt wurden (Gesamtkollektiv: 133 Patienten). Zum Vergleich der verschiedenen Bestrahlungsplanungs-Verfahren wurde das Gesamtkollektiv nach angewendeten Verfahren in zwei Gruppen geteilt. Die Patienten des Kollektivs, deren Brachytherapie vor dem 01.06.2003 durchgeführt wurde, wurden zusammen als Kohorte A betrachtet (Kohorte A: 65 Patienten). Die übrigen Patienten, deren Brachytherapie im Zeitraum vom 01.06.2003 bis 31.12.2011 stattgefunden hat, wurden als Kohorte B zusammengefasst (Kohorte B: 68 Patienten).

Im Hinblick auf Alter, Geschlecht, das histopathologische Untersuchungsergebnis, primäre Behandlung, perkutane Bestrahlungsdosis, erhaltene Chemotherapie und erhaltene brachytherapeutische Bestrahlungsdosis unterscheiden sich die Kohorten A und B nicht vom Gesamtkollektiv, während Unterschiede in der Verteilung der T-Stadien und UICC-Stadien zu finden sind. So wurde in Kohorte A bei signifikant mehr Patienten ein T2-Stadium und in Kohorte B bei signifikant mehr Patienten ein T1-Stadium und ein UICC-Stadium I diagnostiziert. Da die Kohorten auch einen unterschiedlichen Zeitraum der Diagnosestellung repräsentieren, könnte dieser Unterschied dafür sprechen, dass die Analkarzinome mittlerweile früher erkannt werden. Ein Grund für die frühzeitigere Diagnose mag die zunehmende Anerkennung einer HPV-Infektion und der damit verbundenen möglichen Virusgenese von Karzinomen sein. Mittlerweile wird bei der Diagnose einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) eine Kontrolluntersuchung auf anale Läsionen empfohlen [29]. So werden Dysplasien am Anus frühzeitig bemerkt und können therapiert werden.

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie bestätigt erneut die bekannten epidemiologischen Daten. Bei einem mittleren Alter der Patienten von 60,44 Jahren wird der beschriebene Erkrankungsgipfel erreicht und liefert einen weiteren Hinweis darauf, dass das Analkarzinom ein Tumor des höheren Alters ist [5, 6]. Genauso stellt sich die Geschlechterverteilung mit dem Verhältnis weiblich zu männlich von 3,6:1 ebenfalls wie in der Literatur beschrieben dar und weist darauf hin, dass das weibliche Geschlecht prädisponierend für das Analkarzinom sein kann [6]. Es konnte gezeigt werden, dass bei diagnostizierten cervikalen Dysplasien die anale Infektion mit HPV deutlich häufiger nachgewiesen werden kann. Durch die hohe Inzidenz der cervikalen Dysplasien ist somit

auch das erhöhte Auftreten von analen Dysplasien bei Frauen erklärt [30]. Aufgrund der therapiebedingten Vorauswahl der Patienten in der vorliegenden Studie und der angewandten Ausschlusskriterien kann keine statistisch sinnvolle Aussage zum histologischen Ergebnis getätigt werden. Da nur zwei Patienten aufgrund der Diagnose eines Adenokarzinoms ausgeschlossen wurden und die übrigen 159 Patienten ein Plattenepithelkarzinom aufwiesen, liegt dennoch die Vermutung nah, dass das häufigste Analkarzinom ein Plattenepithelkarzinom ist [11]. Das gleiche trifft auch auf die Tumor-Lokalisation zu, da kleine Analrandkarzinome oftmals durch alleinige Operation therapiert werden können und Patienten somit gar nicht einer Brachytherapie zugeführt worden sind.

Die vorliegende Arbeit liefert insbesondere weitere Daten zum Nachweis der sehr guten Prognose bei Patienten mit Analkanal- und Analrandkarzinomen durch die kombinierte Radiochemotherapie mit nachfolgenden Brachytherapie-Boost und nimmt aufgrund des im internationalen Vergleich sehr großen Kollektivs eine bedeutende Stellung ein. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse reihen sich in die hervorragenden Resultate anderer retrospektiver Studien zur Radiochemotherapie mit Brachytherapie-Boost ein. Die auf die T-Stadien bezogene Fünf-Jahres-Überlebensraten der vorliegenden Studie (T1: 94,4 %, T2: 80,8 %, T3: 64,5 %, T4: 57,1 %) lassen sich gut mit den publizierten Ergebnissen von Lestrade et al. (209 Patienten, mittlerer Nachsorgezeitraum 6,1 Jahre, T-Stadien-abhängige Fünf-Jahres-Überlebensraten: T1-T2: 84,9 %, T3-T4: 75,9 % [19]) vergleichen. Diese Studie eignet sich insbesondere deshalb zum Vergleich, da die Patienten der Gesamtkohorte dieser Studie ebenfalls allesamt einen Brachytherapie-Boost erhalten haben und deren Aufteilung nach UICC-Stadien sehr ähnlich der vorliegenden Arbeit ist. So ist bei Lestrade et al. nur das UICC-Stadium I im Verhältnis signifikant seltener vertreten als in der vorliegenden Studie. Leider liefert Lestrade keine Fünf-Jahres-Überlebensraten auf die UICC-Stadien bezogen, womit ein Vergleich dieser Daten ausbleibt. Die UICC-Stadien bieten durch die Beachtung der N- und M-Stadien eine differenziertere Möglichkeit der Überlebenszeitberechnung mit besserer Aussagekraft. Sowohl die tumorspezifische 5- als auch die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in der vorliegenden Analyse 100 % für Patienten mit UICC Stadium I. Für Patienten mit UICC Stadium II ergeben die Berechnungen die exzellente tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate von 88,9 % und eine nicht minder hervorragende tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von 83 %.

Andere Studien bezüglich einer Radiochemotherapie mit Brachytherapie-Boost wie Tournier-Rangeard et al. (286 Patienten, davon 233 Patienten mit Brachytherapie-Boost, mittlerer Nachsorgezeitraum 5,4 Jahre, Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate 66,4 %, tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate 78,1 % [31]) und Peiffert et al. (118 Patienten, davon 101 Patienten mit Brachytherapie-Boost, mittlerer Nachsorgezeitraum 6 Jahre, Fünf-Jahres-

Gesamtüberlebensrate 60 %, tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate 75 % [32]) beinhalten keine vollständige Brachytherapie-Boost-Behandlung und übermitteln lediglich Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten und keine Überlebensraten, die sich auf die T- oder UICC-Stadien beziehen, was den Wert eines Datenvergleichs erheblich mindert. Insbesondere für diesen Vergleich als auch für den Vergleich mit den großen vorliegenden randomisierten Studien zur Radiochemotherapie des Analkarzinoms (Tabelle 12) wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich die stadienunabhängigen Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten bestimmt (Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate 81,3 %, tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate 86,5 %). Die großen vorliegenden randomisierten Phase-III-Studien zur Evaluierung der Radiochemotherapie des Analkarzinoms sind in Tabelle 12 dargestellt und unterliegen in ihren Ergebnissen zum Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben, allerdings bei teilweisen Ausschluss von Frühstadien, ebenfalls der vorliegenden Studie [12]. Diese Daten heben erneut die guten Ergebnisse des behandelten Kollektivs im internationalen Vergleich hervor.

Tabelle 12: Vorliegende Randomisierte Phase-III-Studien zur Radiochemotherapie des Analkarzinoms im Vergleich zur vorliegenden Studie

Studie	Patienten-anzahl	FU (J)	OS 5 J	CFS 5 J
UKCCCR-ACT I	577	13,1	53-58 %	34-47 %
EORTC 22861	110	3,5	54-58 %	keine Daten
RTOG 87-04	291	3	OS 4 J: 71-78 %	CSS 4 J: 51-73 %
RTOG 98-11	644	5	70-75 %	54-60 %
UKCCCR-ACT II	940	5,1	84-85 %	54-60 %
Unicancer accord 03	307	4,2	9-89 %	67-78 %
vorliegende Studie	133	4,1	81,3 %	69,5 %

FU (J): Nachbeobachtungszeitraum in Jahren; J: Jahre; OS: Gesamt-Überlebensrate; CFS: rezidivfreie Überlebensrate; UKCCCR-ACT: United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group [12, 33]

Das UICC Stadium des Analkarzinoms war in der vorliegenden Analyse der einflussreichste Faktor auf das Überleben und zeigte für die Stadien I und II eine signifikant bessere Prognose gegenüber den höheren Stadien. Damit einhergehend ist der Lymphknotenbefall als signifikante Verschlechterung der Prognose zu nennen. Dies steht im Einklang mit bereits publizierten Ergebnissen [11]. Der nicht signifikante Unterschied im Überleben der Patienten mit N2-Stadium zu denen mit N0-Stadium lässt sich durch die sehr geringe Patientenzahl mit N2-Stadium (n=4) erklären.

In der vorliegenden Studie bleibt der klare Einfluss des T-Stadiums auf das Überleben wider Erwarten und entgegen der in der Literatur zu findenden Meinung aus. Ein $p=0,054$ in der Überlebenszeitanalyse für Patienten mit Stadium T1 gegenüber den Patienten mit den T-

Stadien T3 und T4 ist aber nur knapp nicht signifikant und damit kein Widerspruch zu dieser These. Ein möglicher Grund ist die geringe Patientenzahl mit T3- und T4-Tumoren (T3: 14 Patienten; T4: 8 Patienten). Die exzellente Fünf-Jahres-Überlebensrate von 94,4 % für Patienten mit T1-Tumor überragt bei weitem die Überlebensraten für Patienten mit T3-Tumor (64,5 %) und T4-Tumor (57,1 %). Dennoch bleibt zu bemerken, dass die Prognose für Patienten mit einem Analkarzinom mit den T-Stadien T3 und T4 durch die kombinierte Radiochemotherapie mit nachfolgendem HDR-Brachytherapie-Boost gut ist, auch das macht es schwieriger einen statistischen Unterschied der Überlebensraten zu denen der Patienten mit niedrigeren T-Stadien nachzuweisen.

Das männliche Geschlecht gilt in einigen Studien als negativer prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben [18, 34]. Andere Studien können dies nicht bestätigen [35]. Die meisten Studien treffen keine Aussage zu dieser Fragestellung. Die vorliegende Datenanalyse zeigt keinen Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben. Da diesbezüglich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse publiziert werden, wäre in Zukunft eine weiterreichende Betrachtung dieser Fragestellung notwendig.

Über eine mögliche primäre Operation der Analkarzinome im T1- und T2-Stadium herrscht mit Blick auf die internationale Literatur Uneinigkeit. So empfiehlt die amerikanische Leitlinie der American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) für T1- und T2-Analrandkarzinome und für kleine T1-Analkanalkarzinome eine lokale Resektion [36]. Die europäische Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Surgical Oncology (ESSO) und der European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO) empfiehlt dahingegen nur eine Exzision bei T1- Analrandkarzinomen und rät von einer operativen Behandlung bei größeren Tumoren und Analkanalkarzinomen ab [33]. Die vorliegende Studie liefert Daten zur Überlebenszeitanalyse von 50 Patienten mit Analkarzinomen (37,6 % der Gesamtkohorte), die primär operiert wurden und danach eine Radiochemotherapie erhalten haben. In dieser großen Gruppe wurde bei 88 % (n=44) kein R0-Resektionsergebnis erzielt, dennoch hatte eine primäre Exzision in der vorliegenden Analyse keinen Einfluss auf das Überleben. Bezogen auf das Überleben liefern die vorliegenden Daten also keine Kontraindikation für eine primär chirurgische Therapie mit nachfolgender Radiochemotherapie. Die Frage einer alleinigen operativen Entfernung (R0) von kleinen Analkarzinomen ohne nachfolgende Radiochemotherapie kann anhand der vorliegenden Daten aber nicht geklärt werden.

Einhergehend mit den sehr guten Ergebnissen in den Überlebensraten seit Einführung der Radiochemotherapie der Analkarzinome wird von Lebensqualität-beeinträchtigenden Nebenwirkungen, insbesondere der Stuhlinkontinenz, berichtet [20-23]. Bentzen et al. beschreiben bei 43 % der Patienten eine Inkontinenz nach Radiochemotherapie eines Analkarzinoms gegenüber 5 % in der Vergleichsgruppe ohne Radiochemotherapie aus der

Allgemeinbevölkerung, Stuhldrang wird bei 64 % der behandelten Patienten beschrieben gegenüber 6 % der Patienten der Vergleichsgruppe. Der Brachytherapie-Boost kann durch eine Reduktion der Toxizität der Behandlung auf das tumorumgebende Gewebe die anale Funktion deutlich verbessern [24]. Die vorliegende Studie bestätigt diese Entwicklung: In der Nachbeobachtungszeit konnte bei nur 12 Patienten (9 %) eine Inkontinenz festgestellt werden und nur 11 Patienten (8,3 %) haben Stuhldrang angegeben, was im Literaturvergleich einen erheblichen Vorteil gegenüber der Radiochemotherapie ohne Brachytherapie-Boost darstellt. In der vorliegenden Arbeit sind die häufigsten berichteten chronischen Nebenwirkungen der jeweils angewandten Therapie Schmerzen bei 16,5 % der Patienten und Blutungen bei 13,5 % der Patienten. Seltener Nebenwirkungen waren die o.g. Inkontinenz und Stuhldrang, ein Brennen im Analbereich bei 8,3 % der Patienten, Juckreiz im Analbereich bei 4,5 % der Patienten und eine Analstenose bei 2,3 % der Patienten. Diese Nebenwirkungsraten stehen im Einklang mit den bereits in der Literatur beschriebenen Raten.

Akute Nebenwirkungen in Form von Komplikationen der Radiochemotherapie waren in der vorliegenden Studie ein Radioderm bei 45,9 % der Patienten, Diarrhoe bei 32,3 % der Patienten, eine Sphinkternekrose bei 1,5 % der Patienten (n=2) und eine Inkontinenz bei 0,8 % der Patienten. Diese Werte sind vereinbar mit bekannten Komplikationen der Therapie [37]. Die bei zwei Patienten beobachtete Sphinkternekrose ist zu Beginn der Anwendung der Brachytherapie in Kiel im Jahr 1992 festgestellt worden bei Patienten, denen man über den Brachytherapie-Boost jeweils 2 mal 6 Gy verabreicht hatte. Nach einer Reduktion der Bestrahlungsdosis in den folgenden Behandlungen auf 4 Gy blieb diese Komplikation aus und bestärkt die Tendenz, den HDR-Brachytherapie-Boost mit zwei mal 4 Gy durchzuführen [24].

Diese retrospektive Studie konnte keine Unterschiede zwischen den verglichenen Bestrahlungsplanungstechniken der Brachytherapie am UKSH, Campus Kiel bezüglich der Überlebenszeit, der Nebenwirkungen oder der lokalen Tumorkontrolle belegen. Der erwartete Vorteil der seit Juni 2003 durchgeführten „Online-Planung“ in der Überlebenszeit konnte somit ebenso wenig wie in der lokalen Tumorkontrolle und der Nebenwirkungsreduktion statistisch nachgewiesen werden. Eine Möglichkeit, das Ausbleiben eines statistisch nachweisbaren Mehrgewinns durch die neuere Bestrahlungsplanungsmethode zu erklären, ist das ohnehin schon sehr gute Ergebnis der Radiochemotherapie des Analkarzinoms mit nachfolgenden Brachytherapie-Boost. Hierbei besteht die Gefahr, einen Beta-Fehler zu begehen.

Der wenn auch knapp statistisch nicht signifikante Unterschied ($p=0,054$) in der erniedrigten Rezidivrate der Kohorte B im Vergleich zu A wird zudem abgeschwächt, als dass in der

Kohorte B eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit kleinen T1-Tumoren bzw. UICC-Stadium I vertreten sind als in der Kohorte A. Außerdem ist der Nachsorge-Zeitraum in Kohorte B naturgemäß signifikant kürzer. Ein Zeitraum also, in dem weitere Rezidive auftreten könnten.

Bemerkenswerte Ergebnisse werden in beiden Kohorten in der Behandlung von Patienten mit UICC Stadium I erzielt. Die vorliegende Studie zeigt in beiden Kohorten eine tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate von 100 % für Patienten mit UICC Stadium I. Deutliche aber ebenfalls nicht signifikante Unterschiede zeigen sich dann in den tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit dem UICC Stadium II (Kohorte A: 92,4 %, Kohorte B: 77,8 %).

Die auf das T1-Stadium bezogenen Fünf-Jahres-Überlebensraten liefern Material zur Fortführung der laufenden Diskussion möglicher Vorteile einer rein chirurgischen Therapie der Patienten mit T1-Tumoren gegenüber einer kombinierten Radiochemotherapie mit und ohne Voroperation. In der Gesamtkohorte konnte für die 31 Patienten mit T1-Tumor eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 94,4 % erzielt werden, davon sind 23 Patienten (74,2 %) voroperiert worden (5 Patienten mit R0-Resektion, 18 Patienten mit R1-Resektion). In Kohorte B wird mit dem neuen Bestrahlungsplanungsverfahren bei den 24 Patienten mit einem T1-Tumor eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 100 % erzielt. Von diesen Patienten waren 16 Patienten (66,7 %) voroperiert (3 Patienten mit R0-Resektion, 13 Patienten mit R1-Resektion). Diese überragenden Daten, insbesondere die des Online-Bestrahlungsplanungsverfahrens der Kohorte B, lassen den Eindruck entstehen, dass eine kombinierte Radiochemotherapie bei voroperierten wie bei nicht voroperierten Patienten mit Analkarzinomen im Bezug auf das Überleben Sinn macht. Die vorliegenden Daten können jedoch nicht klären, ob dieses Verfahren auch im Vergleich zur rein chirurgischen Therapie überlegen ist. Hierbei ist zusätzlich auf die Nebenwirkungen der Radiochemotherapie und die Lebensqualität der Patienten zu achten.

Ein Problem der Vergleichbarkeit von Daten zum Analkarzinom ist die Zusammenfassung von Analkanal- und Analrandkarzinomen als Analkarzinom, wie es in der Literatur stets vorgenommen wird. Analrandkarzinome werden somit nicht gesondert betrachtet. Gleichzeitig wird in der aktuellen 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore der UICC von 2010 empfohlen, die Klassifikation der Analrandkarzinome entsprechend der Hautkarzinome vorzunehmen. Diese Klassifizierung ist jedoch für Analrandkarzinome unrealistisch und damit unbrauchbar, weil sie in der T-Kategorie nur bis zum T2-Stadium größenabhängig kategorisiert wird und für das T3 Stadium eine Infiltration von tiefen extradermalen Strukturen wie Skelettmuskel, Knochen, und Knorpel erfordert. Ein für ein Analrandkarzinom untypisches Ausbreitungsbild. Das T4-Stadium beschreibt eine direkte oder perineurale Infiltration von Schädelbasis oder Achsenskelett und damit anatomisch

entfernte Strukturen. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie nach Empfehlung der Leitlinie der ACPGBI bezüglich der Analrandkarzinome weiterhin die TNM-Klassifikation der 6. Auflage von 2004 angewendet [13, 14, 27]. Die Leitlinie des NCCN aus den USA sieht das Analrandkarzinom als dieselbe Entität wie das Analkanalkarzinom an [38].

Eine klare gemeinsame Positionierung der Fachgesellschaften bezüglich der Klassifizierung des Analrandkarzinoms und eine Anerkennung als eigene oder auch als gleiche Entität wären hier wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Das Analkarzinom ist mit einem Anteil von bis zu 5 % aller Karzinome im Gastrointestinaltrakt ein seltener Tumor mit derzeit steigender Inzidenzrate. Man unterteilt das Analkarzinom in Analkanal- und Analrandkarzinome, die histologisch meist Plattenepithelkarzinome sind. Als Therapie der Wahl ist seit über 40 Jahren die kombinierte Radiochemotherapie etabliert, nur kleine Analrandkarzinome mit guter Differenzierung und sehr kleine T1-Analkanalkarzinome können radikal reseziert werden, wenn ein Sphinktererhalt erreicht werden kann. Durch diese Behandlung ist die Prognose sehr gut. So werden stadienübergreifend Fünf-Jahres-Überlebensraten von 80-90 % erzielt. Durch den Wechsel von der rein chirurgischen Therapie zur Radiochemotherapie ist neben der Prognose auch die Lebensqualität der Patienten erheblich gesteigert worden, dennoch wird die Therapie von Lebensqualität-beinträchtigenden Nebenwirkungen wie Stuhlinkontinenz und Stuhldrang begleitet. Eine Alternative bietet die Ergänzung der Radiochemotherapie durch die HDR-Brachytherapie. Hierdurch soll die Bestrahlung des Tumors lokal intensiviert werden bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes. Am UKSH, Campus Kiel wird der ergänzende Brachytherapie-Boost seit Anfang der 1990er Jahre durchgeführt. Hierbei wurde im Juni 2003 das Vorgehen zur Bestrahlungsplanung geändert. Während in den Jahren 1992 bis 2003 die Bestrahlungsplanung an einem Referenzschicht-Ultraschallbild vorgenommen wurde, wechselte man ab Juni 2003 zu einer Planung an einer dreidimensionalen Rekonstruktion des Bestrahlungsbereichs, um die Lage jeder Position der Strahlenquelle innerhalb der Applikations-Hohlnadel zum jeweilig umgebenden Tumorgebiet zu berücksichtigen.

Die vorliegende Studie berichtet über die Datenanalyse dieser kombinierten Radiochemotherapie mit nachfolgendem HDR-Brachytherapie-Boost bei einem für dieses Karzinom im internationalen Vergleich sehr großen Kollektiv (n=133) über einen Zeitraum von 20 Jahren. Außerdem wird der Unterschied zwischen den zwei Bestrahlungsplanungstechniken der Brachytherapie im Bezug auf Überleben und Nebenwirkungen dargestellt.

Hierzu wurden retrospektiv alle Krankenakten der Patienten betrachtet, die im Zeitraum von 1992 bis 2011 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Analkanals oder des Analrands mit einem Brachytherapie Boost behandelt wurden (n=133). Zum Vergleich der verschiedenen Bestrahlungsplanungs-Verfahren wurde das Gesamtkollektiv in Kohorte A (Brachytherapie vor 06/2003, n=65) und Kohorte B (Brachytherapie nach 06/2003, n=68) aufgeteilt. Die Überlebensdaten und Langzeitkomplikationen wurden mittels Fragebogen an die behandelnden Hausärzte im März 2013 ergänzt.

Es wurden 104 Frauen (78 %) und 29 Männer (22 %) mit einem mittleren Alter von 60,4 Jahren behandelt. Bei 113 Patienten (85 %) wurde ein Analkanalkarzinom diagnostiziert, bei 20 Patienten (15 %) ein Analrandkarzinom, 28 Patienten (21,1 %) befanden sich im UICC Stadium I, 68 Patienten (51,1 %) im Stadium II, 27 Patienten (20,3 %) im Stadium IIIA, 8 Patienten (6 %) im Stadium IIIB und 2 Patienten (1,5 %) im Stadium IV. Im Betrachtungszeitraum sind 22 Patienten (16,5 %) verstorben (Nachbeobachtungszeitraum im Mittel 4,1 Jahre). Die häufigsten berichteten akuten Nebenwirkungen sind ein Radioderm bei 61 Patienten (45,9 %) und Diarrhoe bei 43 Patienten (32,3 %). Als chronische Nebenwirkungen wurden insbesondere Schmerzen bei 22 Patienten (16,5 %) und Blutungen bei 18 Patienten (13,5 %) angegeben, eine Inkontinenz wurde bei 12 Patienten (9 %) festgestellt.

Die berechnete Fünf-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs beträgt 81,3 %, die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate 86,5 %, die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 73,6 % und die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate 80,8 %.

Die Fünf-Jahres-Überlebensdaten für die UICC Tumorstadien sind: UICC I 100 %, UICC II 87,7 %, UICC IIIA 63,2 %, UICC IIIB 60 % und UICC IV 0 %. Die 10-Jahres-Überlebensdaten der UICC Stadien sind: UICC I 80 %, UICC II 82,2 %, UICC IIIA 63,2 %, UICC IIIB 40 % und UICC IV 0 %.

Tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensdaten für die UICC Stadien sind: UICC I 100 %, UICC II 88,9 %, UICC IIIA 76,2 %, UICC IIIB 75 % und UICC IV 0 %. Die tumorspezifischen 10-Jahres-Überlebensdaten der UICC Tumorstadien sind: UICC I 100 %, UICC II 83 %, UICC IIIA 76,2 %, UICC IIIB 50 % und UICC IV 0 %.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Bestrahlungsplanungstechniken der Brachytherapie im Bezug auf Überleben, Rezidivrate und Nebenwirkungen konnte nicht gezeigt werden.

Prognostische Faktoren für das Überleben waren das UICC Stadium und ein positiver Lymphknotenstatus. Für das T-Stadium oder das Geschlecht konnte kein Einfluss auf das Überleben gezeigt werden.

Die dank der kombinierten Radiochemotherapie bereits gute Prognose der Patienten mit Analkarzinomen wird durch eine ergänzende HDR-Brachytherapie aufrechterhalten und sogar etwas verbessert. Gleichzeitig kann die Lebensqualität durch eine Reduktion der Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere der Inkontinenz, verbessert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Wilkinson, J.R., Morris, E.J., Downing, A., Finan, P.J., Aravani, A., Thomas, J.D.,Sebag-Montefiore, D., The rising incidence of anal cancer in England 1990-2010: a population-based study. *Colorectal Dis*, 2014. 16(7): S. O234-9.
2. Branagan, G., Staging and management of inguinal nodes. *Colorectal Dis*, 2011. 13 Suppl 1: S. 29-32.
3. Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. 2014; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html.
4. Zimmermann, F., Adam, M., Tympner, C., Stollfuß, J., Nüssler, V., Diagnostik und Therapie des Analkarzinoms. *coloproctology*, 2007. 29(1): S. 23-36.
5. Scholefield, J.H., Nugent, K.P., Anal cancer. Position statement of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland introduction. *Colorectal Dis*, 2011. 13 Suppl 1: S. 1-2.
6. Herold, A., Bussen, D., Schiedeck, T., Analkarzinom – klinische Präsentation, Diagnostik, Staging. *coloproctology*, 2013. 35(2): S. 108-112.
7. Crosbie, E.J., Einstein, M.H., Franceschi, S., Kitchener, H.C., Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2013. 382(9895): S. 889-99.
8. Palefsky, J., Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2008. 5(2): S. 78-85.
9. Albright, J.B., Bonatti, H., Stauffer, J., Dickson, R.C., Nguyen, J., Harnois, D., Jeanpierre, C., Hinder, R., Steers, J., Chua, H., Aranda-Michel, J., Colorectal and anal neoplasms following liver transplantation. *Colorectal Dis*, 2010. 12(7): S. 657-66.
10. Slessor, A.A., Bhangu, A., Bower, M., Goldin, R., Tekkis, P.P., A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surg Oncol*, 2013. 22(4): S. 230-7.
11. Salmo, E., Haboubi, N., Anal cancer: pathology, staging and evidence-based minimum data set. *Colorectal Dis*, 2011. 13 Suppl 1: S. 11-20.
12. Kronfli, M., Glynne-Jones, R., Chemoradiotherapy in anal cancer. *Colorectal Dis*, 2011. 13 Suppl 1: S. 33-8.
13. (UICC), U.f.I.C.C., TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. ed, ed. C. Wittekind, Meyer, H.-J. 2004, Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
14. (UICC), U.f.I.C.C., TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. ed, ed. C. Wittekind, Meyer, H.-J. 2010, Weinheim: Wiley-VCH.
15. Nigro, N.D., Vaitkevicius, V.K., Considine, B., Jr., Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*, 1974. 17(3): S. 354-6.
16. Fraunholz, I., Woeste, G., Hofheinz, R.D., Therapie des Analkarzinoms. *Der Onkologe*, 2014. 20(2): S. 173-182.
17. Raptis, D., Schneider, I., Matzel, K.E., Ott, O., Fietkau, R., Hohenberger, W., The differential diagnosis and interdisciplinary treatment of anal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 2015. 112(14): S. 243-9.
18. Glynne-Jones, R., Sebag-Montefiore, D., Adams, R., Gollins, S., Harrison, M., Meadows, H.M., Jitlal, M., Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer*, 2013. 119(4): S. 748-55.
19. Lestrade, L., De Bari, B., Pommier, P., Montbarbon, X., Lavergne, E., Ardiet, J.M., Carrie, C., Role of brachytherapy in the treatment of cancers of the anal canal. Long-term follow-up and multivariate analysis of a large monocentric retrospective series. *Strahlenther Onkol*, 2014. 190(6): S. 546-54.
20. Vordermark, D., Sailer, M., Flentje, M., Thiede, A., Kolbl, O., Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma: quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol*, 1999. 52(3): S. 239-43.
21. Andreyev, H.J., Davidson, S.E., Gillespie, C., Allum, W.H., Swarbrick, E., Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut*, 2012. 61(2): S. 179-92.
22. Bentzen, A.G., Balteskard, L., Wanders, E.H., Frykholm, G., Wilsaard, T., Dahl, O., Guren, M.G., Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncol*, 2013. 52(4): S. 736-44.

23. Bentzen, A.G., Guren, M.G., Vonen, B., Wanderas, E.H., Frykholm, G., Wilsgaard, T., Dahl, O., Balteskard, L., Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. *Radiother Oncol*, 2013. 108(1): S. 55-60.
24. Niehoff, P., Kovacs, G., HDR brachytherapy for anal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2014. 5(3): S. 218-22.
25. Mazeron, J.-J., Limbergen, E.v., Anorectal cancer. The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy, ed. A. Gerbaulet, Pötter, R., Mazeron, J.-J., Meertens, H., Limbergen, E.v. 2000, Brussels: ESTRO.
26. Doniec, J.M., Schniewind, B., Kovacs, G., Kahlke, V., Loehnert, M., Kremer, B., Multimodal therapy of anal cancer added by new endosonographic-guided brachytherapy. *Surg Endosc*, 2006. 20(4): S. 673-8.
27. Renehan, A.G., O'Dwyer, S.T., Initial management through the anal cancer multidisciplinary team meeting. *Colorectal Dis*, 2011. 13 Suppl 1: S. 21-8.
28. Wittekind, C., Compton, C., Quirke, P., Nagtegaal, I., Merkel, S., Hermanek, P., Sobin, L.H., A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*, 2009. 115(15): S. 3483-8.
29. Zandberg, D.P., Bhargava, R., Badin, S., Cullen, K.J., The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA Cancer J Clin*, 2013. 63(1): S. 57-81.
30. Guler, T., Uygur, D., Uncu, M., Yayci, E., Atacag, T., Bas, K., Gunay, M., Yakicier, C., Coexisting anal human papilloma virus infection in heterosexual women with cervical HPV infection. *Arch Gynecol Obstet*, 2013. 288(3): S. 667-72.
31. Tournier-Rangeard, L., Peiffert, D., Lafond, C., Mege, A., Metayer, Y., Marchesi, V., Buchheit, I., Uwer, L., Conroy, T., Kaminsky, M.C., Long-term results and prognostic factors of squamous cell carcinoma of the anal canal treated by irradiation. *Cancer Radiother*, 2007. 11(4): S. 169-77.
32. Peiffert, D., Bey, P., Pernot, M., Guillemin, F., Luporsi, E., Hoffstetter, S., Alelli, P., Boissel, P., Bigard, M.A., Dartois, D., Baylac, F., Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumoral control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 37(2): S. 313-24.
33. Glynne-Jones, R., Nilsson, P.J., Aschele, C., Goh, V., Peiffert, D., Cervantes, A., Arnold, D., Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*, 2014. 111(3): S. 330-9.
34. Gunderson, L.L., Winter, K.A., Ajani, J.A., Pedersen, J.E., Moughan, J., Benson, A.B., 3rd, Thomas, C.R., Jr., Mayer, R.J., Haddock, M.G., Rich, T.A., Willett, C.G., Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*, 2012. 30(35): S. 4344-51.
35. Oblak, I., Petric, P., Anderluh, F., Velenik, V., Fras, P.A., Long term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol Oncol*, 2012. 46(2): S. 145-52.
36. Steele, S.R., Varma, M.G., Melton, G.B., Ross, H.M., Rafferty, J.F., Buie, W.D., Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(7): S. 735-49.
37. Koerber, S.A., Slynko, A., Haefner, M.F., Krug, D., Schoneweg, C., Kessel, K., Kopp-Schneider, A., Herfarth, K., Debus, J., Sterzing, F., Efficacy and toxicity of chemoradiation in patients with anal cancer--a retrospective analysis. *Radiat Oncol*, 2014. 9: S. 113.
38. Engstrom, P.F., Arnoletti, J.P., Benson, A.B., 3rd, Berlin, J.D., Berry, J.M., Chen, Y.J., Choti, M.A., Cooper, H.S., Dilawari, R.A., Early, D.S., Enzinger, P.C., Fakih, M.G., Fleshman, J., Jr., Fuchs, C., Grem, J.L., Knol, J.A., Leong, L.A., Lin, E., Mulcahy, M.F., Rohren, E., Ryan, D.P., Saltz, L., Shibata, D., Skibber, J.M., Small, W., Sofocleous, C., Thomas, J., Venook, A.P., Willett, C., NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010. 8(1): S. 106-20.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Längsschnitt durch Rektum und Analkanal	2
Abbildung 2: Setup einer Brachytherapie bei einem Patienten mit Analkarzinom	10
Abbildung 3: Ultraschallbasierte Dosisberechnung als Online-Planung	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach UICC Stadien I bis IV, in Klammern die Anzahl an Patienten im jeweiligen Stadium, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test	29
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der rezidivfreien Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach UICC Stadien I bis IV, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test	30
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der tumorspezifischen Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach UICC Stadien I bis IV, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test	32
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der tumorspezifischen Überlebenszeitanalyse der Kohorte A nach UICC Stadien I bis IV, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test	33
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der tumorspezifischen Überlebenszeitanalyse der Kohorte B nach UICC Stadien I bis IV, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test	34
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach den Kohorten A und B, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test.....	35
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der tumorspezifischen Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach den Kohorten A und B, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test	36
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach dem Geschlecht, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test	37
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach N-Stadium, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test.....	38
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach der primären Behandlung, Vergleich der Gruppen durch Log-Rank Test.....	40

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Klassifikation von Tumoren im Analkanal nach WHO [11].....	3
Tabelle 2: Tumorstadieneinteilung der Tumoren im Analkanal nach UICC [14]	14
Tabelle 3: Tumorstadieneinteilung der Tumoren am Analrand nach UICC wie Analkanalkarzinome [13, 14, 27]	16
Tabelle 4: Geschlechterverteilung	18
Tabelle 5: Verteilung nach G-Grading	19
Tabelle 6: Verteilung nach TNM-Stadien	21
Tabelle 7: Tumorstadienverteilung.....	21
Tabelle 8: Primäre Behandlung des Karzinoms	22
Tabelle 9: Verabreichte Bestrahlungsdosis durch perkutane Bestrahlung	23
Tabelle 10: Verabreichte Chemotherapie	24
Tabelle 11: Nebenwirkungen der jeweils angewandten Therapie	27
Tabelle 12: Vorliegende Randomisierte Phase-III-Studien zur Radiochemotherapie des Analkarzinoms im Vergleich zur vorliegenden Studie	44

9 Anhang

9.1 Fragebogen an den Hausarzt

An den
Hausarzt

Analkarzinom - Nachsorge

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege,

im Rahmen unserer Qualitätssicherung sowie einer Promotionsarbeit in Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie, UKSH, Campus Kiel (Direktor: Prof. Kimmig) möchten wir um Ihre Hilfe und Unterstützung hinsichtlich der Ergebnisse der Tumornachsorgeuntersuchungen der von uns gemeinsam betreuten Patienten bitten. Diese Befragung dient der Qualitätssicherung und wir hoffen, nach Durchführung des Projektes die Patientenversorgung weiter verbessern zu können.

Wir würden uns freuen, wenn sie diesen Zettel vollständig ausgefüllt an uns zurücksenden.

Patient/in: Name, Vorname	geboren am: Geburtsdatum
Behandlungstag: Datum der Brachytherapie der Radiochemotherapie	

- ☐ **lebt und ist rezidivfrei**, letzter Nachsorgetermin: ____/____/____
- ☐ **lebt und hat:** ☐ ein Lokalrezidiv, bekannt seit: ____/____/____
- ☐ Fernmetastasen, bekannt seit: ____/____/____
- in folgenden Organen: ☐ Leber ☐ Lunge ☐ Knochen
- andere: _____
- ☐ **hat eine Rezidivtherapie erhalten**, Datum: von _____ bis _____
- ☐ **ist verstorben**, Sterbedatum: ____/____/____
- Todesursache ist ☐ das Tumorleiden
- ☐ anderes: _____

Vielen Dank für Ihre Mühe!

Mit freundlichen Kollegialen Grüßen

10 Danksagungen

Aus Datenschutzgründen entfernt

Akademischer Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt

Veröffentlichungen

Kahlke, V., Jongen, J., Schumacher, J., Kovacs, G., Doniec, M., Dunst, J., Niehoff, P., Das Analkarzinom: Langzeitergebnisse der perkutanen Radiochemotherapie kombiniert mit der HDR-Brachytherapie. Coloproctology, 2014; 36: S.170

Jongen, J., Schumacher, J., Niehoff, P., Kahlke, V., Analkarzinom. Klinikarzt, 2014; 12: S. 568-573

Jongen, J., Feeser, K., Schumacher, J., Peleikis, H., Kahlke, V., Analvenenthrombose und thrombosierter Hämorrhoidalprolaps. Verdauungskrankheiten, 2014; 32: S. 68-76

Jongen, J., Schumacher, J., Niehoff, P., Kahlke, V., Seltener Tumor mit guter Prognose: Das Analkarzinom. Klinikarzt, 2014; 43: S. 568-573

Jongen, J., Kahl, I., Schumacher, J., Peleikis, H., Kahlke, V., Proktologische Operationen. Handbuch ambulante Chirurgie. Hrg. Deindl C. De Gruyter, 2015 (eingereicht beim Herausgeber)

Jongen, J., Schumacher, J., Kahlke, V., Screening bei Hochrisikogruppen. Leserbrief zu: Raptis, D., Schneider, I., Matzel, K.E., Ott, O., Fietkau, R., Hohenberger, W., Differenzialdiagnose und interdisziplinäre Therapie des Analkarzinoms. Dtsch Ärztebl Int 2015; 112 (14): S. 243-9. Dtsch Ärztebl Int., 2015; 112 (43): S. 738